

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Produodopa 240 mg/ml + 12 mg/ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient 240 mg de foslévodopa et 12 mg de foscarbidopa.
10 ml contiennent 2 400 mg de foslévodopa et 120 mg de foscarbidopa.

La foslévodopa et la foscarbidopa sont des promédicaments qui équivalent approximativement à 170 mg de lévodopa et 9 mg de carbidopa par 1 ml.

Excipient à effet notoire:

Produodopa contient environ 1,84 mmol (42,4 mg) de sodium par millilitre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion (perfusion).

Produodopa est une solution claire à légèrement opalescente fournie dans un flacon en verre. La solution doit être exempte de particules. La couleur de Produodopa peut varier d'incolore à jaune au brun et peut présenter une teinte violette ou rouge. Les changements de couleur sont attendus et n'ont aucun impact sur la qualité du produit. La solution peut prendre une couleur plus foncée après avoir percé le bouchon du flacon ou lorsque la solution est dans la seringue.

Le pH est approximativement égal à 7,4. L'osmolalité est comprise entre 2 200 et 2 500 mOsmol/kg, mais peut atteindre 2 700 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé et répondant à la lévodopa, avec des fluctuations motrices sévères et une hyperkinésie ou dyskinésie, lorsque les associations disponibles de médicaments antiparkinsoniens n'ont pas fourni de résultats satisfaisants.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Produodopa est administré par perfusion sous-cutanée continue, 24 heures sur 24.

Le débit de perfusion initial recommandé pour Produodopa est déterminé en convertissant la prise de lévodopa pendant la journée en équivalents lévodopa (EL), puis en l'augmentant pour prendre en compte une administration sur 24 heures (voir Instauration du traitement). La dose peut être ajustée pour obtenir une réponse clinique qui maximise le temps « On » fonctionnel et minimise le nombre et la durée des épisodes « Off » et des épisodes « On » avec dyskinésies gênantes. La dose quotidienne

maximale de foslévodopa recommandée est de 6 000 mg (ou 25 ml de Produodopa par jour, équivalent à environ 4 260 mg de lévodopa par jour).

Produodopa remplace les médicaments contenant de la lévodopa et les inhibiteurs de la catéchol-o-méthyl-transférase (COMT). Si besoin, d'autres classes de médicaments pour traiter la maladie de Parkinson, peuvent être prises de façon concomitante.

Instauration du traitement

Les patients sélectionnés pour le traitement par Produodopa doivent être capables de comprendre et d'utiliser le système d'administration eux-mêmes ou avec l'aide d'un soignant.

Les patients doivent être formés à l'utilisation correcte de Produodopa et du système d'administration (voir Mode d'administration) avant l'instauration du traitement par Produodopa et par la suite, si nécessaire.

Trois étapes sont requises pour instaurer le traitement par Produodopa.

- Étape 1: Calculez les EL en fonction des médicaments contenant de la lévodopa utilisés pendant la période éveillée du patient.
- Étape 2: Déterminez le débit horaire de perfusion de Produodopa.
- Étape 3: Déterminez le volume de la dose de charge.

Étape 1: Calculez les EL en fonction des médicaments contenant de la lévodopa utilisés pendant la période éveillée du patient.

La quantité de lévodopa de toutes les formulations, contenant de la lévodopa, utilisées pendant la période d'éveil en journée (généralement 16 heures par jour) doivent être converties en EL grâce au facteur de multiplication de la dose appropriée du tableau 1, puis additionnées. Pour ce calcul, seuls la lévodopa et les inhibiteurs de la COMT doivent être pris en compte. La lévodopa de secours ou tout autre médicament ou traitement de la maladie de Parkinson, y compris les médicaments pris en dehors de la période éveillée (par ex, administration nocturne), ne doivent pas être inclus dans ce calcul. Si des inhibiteurs de la COMT sont pris dans un délai de 24 heures, quelle que soit la dose, un facteur de correction doit être appliqué à la somme des EL, comme indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1. Calcul des équivalents de la lévodopa (EL)

Formulation de lévodopa	Facteur de multiplication de la dose
Libération immédiate, y compris la suspension entérale	1
Libération prolongée, libération contrôlée ou libération continue ^a	0,75
Si un inhibiteur de la COMT est utilisé, multipliez la somme des EL calculés ci-dessus par 1,33^a	
^a La lévodopa contenue dans les formulations combinées de LD/CD/inhibiteur de la COMT est considérée comme libération immédiate et doit être ajoutée aux EL de toutes les autres sources de lévodopa avant de multiplier la somme par le facteur de correction des inhibiteurs de la COMT (c.-à-d. n'appliquez pas le facteur de correction à un seul EL). CD = carbidopa; LD = lévodopa; COMT = catéchol-o-méthyl-transférase; EL = équivalents de la lévodopa.	

Étape 2: Déterminez le débit horaire de la perfusion de Produodopa.

Reportez-vous au tableau 2 pour les débits de perfusion initiaux selon les EL calculés à l'étape 1.

Le débit horaire de la perfusion de Produodopa indiqué dans le tableau 2 dépend de la prise de EL par le patient au cours d'une période éveillée généralement de 16 heures (EL₁₆).

Si les EL déterminés à l'étape 1 étaient basés sur une période éveillée plus longue ou plus courte que 16 heures, les EL doivent être ajustés pour une période de 16 heures. Pour cela, divisez les EL calculés à l'étape 1 par le nombre d'heures pendant lesquelles le patient est généralement éveillé, puis multipliez par 16. Reportez-vous ensuite au tableau 2 pour les débits de perfusion initiaux suggérés pour Produodopa. Une alternative consiste à calculer le débit de perfusion horaire initial selon la formule présentée sous le Tableau 2, où X est le nombre d'heures d'éveil par jour du patient.

Le débit horaire de perfusion déterminé lors de cette étape doit être saisi comme débit de perfusion de base lors de la programmation de la pompe (consultez le mode d'emploi de la pompe pour plus de détails).

Tableau 2. Suggestion de débit horaire de perfusion initial pour Produodopa

EL₁₆ (Equivalents lévodopa de tous les médicaments par voie orale contenant de la lévodopa pris sur une période d'éveil de 16 heures (mg))	Suggestion de débit horaire de perfusion initial pour Produodopa (ml/h)^a administré sur 24 heures
< 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
EL₁₆ (Equivalents lévodopa de tous les médicaments par voie orale contenant de la lévodopa pris sur une période d'éveil de 16 heures (mg))	Suggestion de débit horaire de perfusion initial pour Produodopa (ml/h)^a administré sur 24 heures

EL₁₆ (Equivalents lévodopa de tous les médicaments par voie orale contenant de la lévodopa pris sur une période d'éveil de 16 heures (mg))	Suggestion de débit horaire de perfusion initial pour Produodopa (ml/h)^a administré sur 24 heures
3 000-3 099	1,01-1,04
> 3 100	1,04
<p>^a Le débit horaire de perfusion peut être calculé à l'aide de la formule suivante, où X est le nombre d'heures pendant lesquelles le patient est éveillé, utilisé pour déterminer les EL (par ex., X = 16 dans le tableau ci-dessus).</p> <p>Débit horaire de perfusion (ml/h) = [(EL · 0,92 · 1,41) / 240] / X</p> <p>Hypothèses utilisées pour déterminer la « Suggestion de débit horaire de perfusion initial pour Produodopa »:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le total quotidien de EL sur 16 heures est augmenté de 50 % pour prendre en compte l'administration sur 24 heures • La biodisponibilité de la foslévodopa sous-cutanée est 8 % plus élevée que celle de la lévodopa administrée par voie entérale • Le rapport de poids moléculaire entre la foslévodopa et la lévodopa est de 1,41:1 • Un millilitre de Produodopa contient 240 mg de foslévodopa et 12 mg de foscarbidopa • La plupart des patients atteints de maladie de Parkinson sont traités à l'aide d'antiparkinsoniens oraux pendant leur période éveillée (généralement une période de traitement de 16 heures par jour); une fois que la quantité de foslévodopa requise sur une période de 16 heures a été calculée, celle-ci est divisée par 240 mg afin de déterminer le nombre de millilitres nécessaires sur une période de 16 heures, puis divisée par 16 pour établir le débit horaire de perfusion <p>EL = équivalents de la lévodopa; LD = lévodopa.</p>	

Étape 3: Déterminez le volume de la dose de charge.

Une dose de charge peut être immédiatement administrée avant de commencer la perfusion afin d'obtenir rapidement le contrôle des symptômes lorsque le traitement par Produodopa est instauré à l'état « OFF » (ou si la pompe est éteinte depuis plus de 3 heures). Les doses de charge peuvent être administrées soit par l'intermédiaire de la pompe ou par voie orale à l'aide de comprimés de carbidopa-lévodopa à libération immédiate.

Le tableau 3 indique le volume de la dose de charge de Produodopa recommandé (ml) devant être programmé dans la pompe (consultez le mode d'emploi de la pompe pour plus de détails) et la quantité correspondante de lévodopa à libération immédiate (mg), quel que soit l'inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique administré en association (par ex., carbidopa, bensérazide).

Tableau 3. Détermination du volume de Produodopa recommandé pour la dose de charge

Volume de la dose de charge recommandé (ml) devant être programmé dans la pompe	Quantité correspondante approximative de lévodopa (mg)
0,6	100
0,9-1,2	150-200
1,5-1,8	250-300
2,0	350
0,1 ml de Produodopa contient 24 mg de foslévodopa (équivalent à environ 17 mg de lévodopa). La pompe est capable de fournir une dose de charge allant de 0,1 ml à 3,0 ml maximum, par paliers de 0,1 ml.	

Optimisation et entretien

Le professionnel de santé peut ajuster le débit horaire de perfusion initial pour obtenir la réponse clinique optimale pour le patient. Le débit horaire de perfusion doit être administré en continu sur une période de perfusion quotidienne de 24 heures. Si souhaité, le professionnel de santé peut programmer et activer 2 débits horaire de perfusion différents (faible/élevé). Tous les débits de perfusion peuvent être ajustés par paliers de 0,01 ml/h (ce qui équivaut à environ 1,7 mg de lévodopa/heure) et ne doivent pas dépasser 1,04 ml/h (ou environ 4 260 mg de lévodopa par jour [6 000 mg de foslévodopa par jour]). La pompe intègre un accès sécurisé pour la configuration de la dose afin d'empêcher les patients d'apporter des modifications à leurs débits préprogrammés ou la fonctionnalité de dose supplémentaire.

Produodopa peut être pris seul ou, si besoin, avec d'autres médicaments concomitants pour le traitement de la maladie de Parkinson, selon l'avis du professionnel de santé. Une diminution des autres médicaments concomitants pour le traitement de la maladie de Parkinson, suivie d'un ajustement de la dose de Produodopa, peut être envisagée pendant la perfusion de Produodopa. L'utilisation concomitante de Produodopa avec d'autres médicaments contenant de la lévodopa ou d'autres médicaments régulant de manière significative les taux de dopamine synaptique (comme les inhibiteurs de la COMT) n'a pas été étudiée.

Débit alternatif

La pompe permet également de programmer 2 options de débit de perfusion alternatif (faible/élevé) pour une utilisation par le patient. Les débits de perfusion alternatifs doivent être activés et préprogrammés par le professionnel de santé et peuvent être sélectionnés par les patients pour répondre aux modifications des exigences fonctionnelles, par exemple, diminuer la dose la nuit ou augmenter la dose lors d'une activité intense prolongée (consultez le mode d'emploi de la pompe pour plus de détails).

Doses supplémentaires

Si le professionnel le permet, les patients peuvent s'administrer eux-mêmes une dose supplémentaire pour gérer les symptômes « off » aigus pouvant apparaître pendant la perfusion continue. Le volume de la dose supplémentaire peut être sélectionné parmi 5 options (voir tableau 4). La fonction de dose supplémentaire est limitée à un maximum de 1 dose supplémentaire par heure. Dans le cas où 5 doses supplémentaires ou plus seraient utilisées par le patient pendant une période de traitement de 24 heures/une journée, une révision du débit de perfusion de base doit être envisagée. La capacité d'activer cette fonction, ainsi que le temps minimum requis entre les doses supplémentaires, est déterminée par le professionnel de santé et ne peut pas être modifiée par le patient (consultez le mode d'emploi de la pompe pour plus de détails sur la programmation de la fonction de dose supplémentaire).

Tableau 4. Option de dose supplémentaire de Produodopa

Volume de Produodopa (ml)	Équivalents de la lévodopa (mg)
0,10	17
0,15	25.5
0,20	34
0,25	42.5
0,30	51

Mode d'administration

Produodopa est administré par voie sous-cutanée, de préférence dans l'abdomen, en évitant une zone circulaire de 5 cm autour du nombril. Utilisez une technique aseptique lors de la préparation et de

l'administration de ce produit. Le kit de perfusion (canule) peut rester en place pendant un maximum de 3 jours lors de la perfusion continue du médicament. Changez régulièrement le site de perfusion et utilisez un nouveau kit de perfusion au moins tous les 3 jours. Il est recommandé que les nouveaux sites de perfusion soient à 2,5 cm minimum des sites utilisés dans les 12 jours précédents. Le Produodopa ne doit pas être perfusé dans des zones où le site est sensible, contusionné, rouge ou induré. Utilisez uniquement la pompe Vyafuser pour l'administration de Produodopa (consultez le mode d'emploi de la pompe pour plus de détails) avec des composants pour perfusion stériles et à usage unique (seringue, kit de perfusion et adaptateur de flacon), approuvés pour utilisation. Les patients doivent être formés à l'utilisation correcte de Produodopa et du système d'administration (pompe, flacon de solution, adaptateur de flacon, seringue, kit de perfusion, accessoire de transport, batterie rechargeable et chargeur), avant l'instauration du traitement par Produodopa et par la suite, si nécessaire.

Dans une étude croisée de pharmacocinétique, l'administration de Produodopa dans le bras et dans la cuisse a généré une exposition presque équivalente à celle dans l'abdomen (voir rubrique 5.2 Absorption). La sécurité et l'efficacité à long terme de l'administration dans le bras et dans la cuisse n'ont pas été évaluées.

Le médicament doit être conservé et manipulé comme décrit dans la rubrique 6.4 Précautions particulières de conservation. Les flacons de médicament sont usage unique. Une fois que le contenu d'un flacon a été transféré dans la seringue, le contenu de la seringue doit être administré dans les 24 heures qui suivent. Les flacons de médicaments et seringues usagés doivent être éliminés conformément aux réglementations locales. Les seringues doivent être jetées, même en présence de produit résiduel, conformément aux directives du professionnel de santé (voir rubrique 6.6 Précautions particulières d'élimination).

Interruption du traitement

Il est préférable d'éviter l'interruption soudaine ou la réduction rapide des doses de Produodopa sans l'administration d'un autre traitement dopaminergique (voir rubrique 4.4).

Produodopa peut être interrompu sans prendre d'autres mesures pendant de courtes périodes, par exemple lorsque vous prenez une douche. Pour les interruptions de plus d'une heure, un nouveau kit de perfusion (tubulure et canule) doit être utilisé sur un autre site de perfusion. En cas d'interruption de la perfusion pendant plus de 3 heures, le patient peut également s'administrer lui-même une dose de charge, si cette fonction a été activée par le professionnel de santé, afin de rétablir rapidement le contrôle des symptômes.

Si le traitement par Produodopa est interrompu pendant une longue période (> 24 heures) ou de façon permanente, le professionnel de santé doit décider d'un autre traitement dopaminergique approprié (par ex., lévodopa/carbidopa par voie orale). Le traitement par Produodopa peut reprendre à tout moment en suivant les mêmes instructions que pour l'instauration du traitement (voir rubrique 4.2 Instauration du traitement).

Populations particulières

La pharmacocinétique de Produodopa n'a été évaluée dans aucune population particulière. Produodopa est destiné à être utilisé chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et recevant déjà une dose stable de lévodopa par voie orale. Les différences d'exposition ne sont pas considérées comme cliniquement significatives, car Produodopa est optimisé une fois que les patients commencent le traitement. Les effets des covariables ne devraient donc pas avoir d'incidence sur l'efficacité et la sécurité cliniques. Voir la rubrique 5.2 pour plus d'informations sur la pharmacocinétique de la lévodopa et de la carbidopa dans les populations particulières.

4.3 Contre-indications

Produodopa est contre-indiqué chez les patients ayant:

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- glaucome à angle fermé
- insuffisance cardiaque sévère
- accident vasculaire cérébral aigu
- arythmie cardiaque sévère
- Les inhibiteurs non sélectifs de la MAO et les inhibiteurs sélectifs de la MAO-A sont contre-indiqués avec Produodopa. Ces inhibiteurs doivent être arrêtés au moins deux semaines avant l'instauration du traitement par Produodopa. Produodopa peut être administré en même temps que la dose recommandée par le fabricant d'un inhibiteur sélectif de la MAO-B (par exemple le chlorhydrate de sélégiline) (voir rubrique 4.5).
- contre-indications aux adrénérgiques, par exemple: phéochromocytome, hyperthyroïdie, syndrome de Cushing.

Comme la lévodopa peut activer un mélanome malin, Produodopa ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des lésions cutanées suspectes non diagnostiquées ou des antécédents de mélanome.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Plusieurs mises en garde et précautions ci-dessous s'appliquent à tous les médicaments à base de lévodopa et donc également à Produodopa.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi concernant Produodopa

- L'utilisation de Produodopa est déconseillée pour le traitement des réactions extrapyramidales d'origine médicamenteuse.
- Administrer Produodopa avec prudence chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire sévère, un asthme bronchique, une maladie rénale, hépatique ou endocrinienne, ou des antécédents d'ulcère gastroduodéal ou de convulsions.
- Chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et présentant des arythmies auriculaires nodales ou ventriculaires résiduelles, surveiller la fonction cardiaque avec une attention particulière pendant la période d'ajustement de la posologie initiale.
- Surveiller attentivement tous les patients traités par Produodopa afin de déceler le développement de modifications de l'état mental, d'une dépression avec tendances suicidaires ou d'autres modifications psychiques graves. Traiter avec prudence les patients ayant des antécédents ou des symptômes de psychose. Des hallucinations plus fréquentes peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes de la dopamine et/ou d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa, notamment Produodopa. Il est recommandé de revoir le traitement si de tels symptômes apparaissent.
- L'administration concomitante d'antipsychotiques ayant des propriétés anti-dopaminergiques, en particulier d'antagonistes des récepteurs D2, doit s'effectuer avec prudence et le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite afin de contrôler une éventuelle perte d'efficacité du médicament antiparkinsonien ou une aggravation des symptômes parkinsoniens (voir rubrique 4.5).
- Les patients souffrant de glaucome chronique à angle ouvert peuvent être traités avec Produodopa avec prudence, pour autant que la pression intraoculaire soit bien contrôlée et que le patient soit attentivement surveillé afin de détecter les modifications de la pression intraoculaire pendant le traitement.
- Produodopa peut induire une hypotension orthostatique. Par conséquent, administrer Produodopa avec prudence chez les patients prenant d'autres médicaments susceptibles de provoquer une hypotension orthostatique (voir rubrique 4.5).

- La lévodopa a été associée à une somnolence et à des épisodes d'endormissement soudain chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et la prudence est donc de rigueur lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (voir rubrique 4.7).
- Un symptôme complexe évoquant le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), comprenant une rigidité musculaire, une augmentation de la température corporelle, des modifications de l'état mental (p. ex. agitation, confusion, coma) et une augmentation des concentrations sériques de créatine phosphokinase, a été rapporté en cas d'arrêt soudain du traitement par des médicaments antiparkinsoniens. Une rhabdomyolyse secondaire à un syndrome malin des neuroleptiques ou une dyskinésie sévère ont été rarement observées chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson. Par conséquent, surveiller attentivement les patients en cas de réduction ou d'interruption brutale de la dose des associations lévodopa/carbidopa, en particulier si le patient reçoit des antipsychotiques. Aucun SMN ni aucune rhabdomyolyse n'a été rapporté en association avec Produodopa.
- Les patients doivent être régulièrement surveillés afin de déceler le développement éventuel d'un trouble du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être informés que chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou des traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa, dont Produodopa, il est possible que surviennent des symptômes comportementaux liés à un trouble du contrôle des impulsions tels que jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, frénésie alimentaire et alimentation compulsive. Il est recommandé de revoir le traitement si de tels symptômes apparaissent.
- Des études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson ont un risque plus élevé de développer un mélanome que la population générale. On ne sait pas si l'augmentation observée du risque est due à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, tels que les médicaments utilisés pour traiter cette maladie. Les patients et les prestataires de soins devront donc surveiller régulièrement la survenue éventuelle de mélanomes pendant l'utilisation de Produodopa, quelle que soit l'indication. Idéalement, des examens cutanés périodiques devront être réalisés par des personnes dûment qualifiées (dermatologues, par exemple).
- Le Syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD) est un trouble addictif résultant en une utilisation abusive du produit, observé chez certains patients traités par lévodopa/carbidopa. Avant l'instauration du traitement, les patients et les soignants doivent être avertis du risque potentiel de développer un SDD.
- Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de Produodopa pour éviter la dyskinésie induite par la lévodopa.
- Il est recommandé d'évaluer périodiquement les fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale pendant un traitement prolongé par Produodopa.
- Produodopa contient de l'hydrazine, un produit de dégradation de la foscarbidopa pouvant s'avérer génotoxique et éventuellement carcinogène. La dose quotidienne médiane de Produodopa est d'environ 2 541 mg/jour de foslévodopa et 127 mg/jour de foscarbidopa. La dose quotidienne maximale recommandée est de 6 000 mg de foslévodopa et 300 mg de foscarbidopa. Cela équivaut à une exposition médiane à l'hydrazine de 0,2 mg/jour, avec un maximum de 0,5 mg/jour. L'importance clinique de cette exposition à l'hydrazine n'est pas connue.
- Une capacité réduite à manipuler le système de délivrance peut entraîner des complications. Chez ces patients, un soignant (par ex. infirmière ou parent proche) doit assister le patient.
- Une aggravation soudaine ou progressive de la bradykinésie peut indiquer une obstruction du dispositif pour une raison quelconque, et nécessiter une investigation.
- Une polyneuropathie a été rapportée chez des patients traités par des produits contenant l'association lévodopa/carbidopa. Avant de commencer le traitement et périodiquement après, les patients doivent être évalués à la recherche d'antécédents ou de signes d'une polyneuropathie et de facteurs de risque connus.
- Des événements au niveau du site de perfusion (voir rubrique 4.8) ont été rapportés chez des patients ayant reçu Produodopa. Il est conseillé d'utiliser des techniques aseptiques lors de l'utilisation de ce médicament et de changer régulièrement le site de perfusion afin de réduire les risques. Lors des études cliniques, les quelques patients qui ont rapporté des réactions au site

de perfusion ont également présenté des infections au site de perfusion. Il est par conséquent recommandé de surveiller attentivement les réactions et infections graves au site de perfusion.

Produodopa contient du sodium

Produodopa contient 42,4 mg (environ 1,84 mmol) de sodium par ml, ce qui équivaut à 2,1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS. La dose quotidienne maximale de ce médicament contient 54 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS.

Produodopa contient beaucoup de sodium. Cela doit être pris en compte, particulièrement chez les patients suivant un régime pauvre en sel.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Produodopa. Les interactions suivantes sont connues pour l'association générique de lévodopa/carbidopa.

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de Produodopa avec les médicaments suivants:

Antihypertenseurs

Une hypotension orthostatique symptomatique est survenue en cas d'ajout d'associations de lévodopa et d'un inhibiteur de la décarboxylase au traitement de patients recevant déjà des antihypertenseurs. Un ajustement de la posologie de l'antihypertenseur peut s'avérer nécessaire.

Antidépresseurs

De rares cas d'effets indésirables ont été rapportés, notamment une hypertension et des dyskinésies résultant de l'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques (par ex., amoxapine et trimipramine) et de préparations de carbidopa/lévodopa.

Inhibiteurs de la COMT (par ex., tolcapone, entacapone, opicapone)

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la COMT (catéchol-O-méthyl transférase) et de Produodopa peut augmenter la biodisponibilité de la lévodopa. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de Produodopa.

Autres médicaments

Les antagonistes des récepteurs de la dopamine (certains antipsychotiques, p. ex. phénothiazines, butyrophénones et rispéridone, ainsi que des antiémétiques, p. ex. métoclopramide), les benzodiazépines, l'isoniazide, la phénytoïne et la papavérine peuvent réduire l'effet thérapeutique de la lévodopa. Surveiller attentivement les patients prenant ces médicaments avec Produodopa afin de détecter une éventuelle perte de réponse thérapeutique.

Les inhibiteurs de la MAO sont contre-indiqués chez les patients sous Produodopa, à l'exception des inhibiteurs sélectifs de la MAO-B (par exemple le chlorhydrate de sélégiline). La posologie de Produodopa peut nécessiter d'être réduite lorsqu'un inhibiteur sélectif de la MAO-B est ajouté.

L'utilisation concomitante de sélégiline et de lévodopa/carbidopa a été associée à une hypotension orthostatique sévère.

L'amantadine exerce un effet synergique avec la lévodopa et peut augmenter les effets indésirables liés à la lévodopa. Un ajustement de la posologie de Produodopa peut s'avérer nécessaire.

Les sympathicomimétiques (par ex., médicaments adrénérgiques tels que - sans s'y limiter - salbutamol, phényléphrine, isoprotérénol, dobutamine) peuvent augmenter les effets indésirables cardiovasculaires liés à la lévodopa.

La foscarbidopa a été identifiée comme un inducteur potentiel du CYP1A2 *in vitro*. Il conviendra d'être prudent lorsque Produodopa est prescrit en association avec des substrats sensibles du CYP1A2 (ex. fluvoxamine, clozapine, caféine, théophylline, duloxétine et mélatonine). Aucune étude clinique des interactions médicamenteuses n'a été menée pour évaluer la pertinence clinique de cette observation.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Produodopa chez la femme enceinte. Les études sur la lévodopa et la carbidopa effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Produodopa n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception sauf si les bénéfices pour la mère dépassent les risques éventuels pour le fœtus.

Allaitement

La lévodopa et peut-être les métabolites de la lévodopa sont excrétés dans le lait maternel. Des données montrent que la lactation est supprimée au cours d'un traitement par la lévodopa.

On ne sait pas si la carbidopa ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la carbidopa dans le lait.

Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de Produodopa ou de ses métabolites chez les nouveau-nés/nourrissons. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Produodopa.

Fertilité

Dans les études sur la reproduction, aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les rats recevant lévodopa/carbidopa.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Produodopa peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La lévodopa et la carbidopa peuvent provoquer des étourdissements et une hypotension orthostatique. Par conséquent, la prudence est de rigueur lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Il doit être conseillé aux patients traités par Produodopa et présentant une somnolence et/ou des épisodes d'endormissement soudain de s'abstenir de conduire ou d'exercer une activité où une altération de la vigilance pourrait les exposer ou exposer d'autres personnes à un risque de blessure sévère ou de décès (p. ex. utilisation de machines), jusqu'à la disparition de ces épisodes récurrents et de la somnolence (voir également rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) rapportés dans l'ensemble des études de phase III chez les patients exposés à Produodopa, étaient les événements liés au site de perfusion (érythème au

site de perfusion, cellulite au site de perfusion, nodule au site de perfusion, douleur au site de perfusion, œdème au site de perfusion, réaction au site de perfusion et infection au site de perfusion), les hallucinations, les chutes et l'anxiété.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des études de phase III chez les patients exposés à Produodopa (379 patients avec une exposition totale de 414, 3 personne-années, 230 patients exposés pendant au moins 6 mois, 204 patients exposés pendant au moins 12 mois) ou issus des données pour Duodopa gel intestinal en fonction des fréquences de survenue au cours du traitement, quelle que soit la cause attribuée, sont présentées dans le tableau 5, classées par classe de systèmes d'organes selon MedDRA. Les fréquences des réactions indésirables est définie selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 5. Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Cellulite au site de perfusion Infection au site de perfusion Infection des voies urinaires ^b
	Fréquent ^a	Abcès au site de perfusion
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Anémie ^b
	Peu fréquent	Leucopénie ^b Thrombocytopénie ^b
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique ^{b,e}
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Perte de l'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Anxiété Dépression Hallucinations ^c
	Fréquent	Rêves anormaux ^b Agitation ^b État confusionnel Idées délirantes Troubles du contrôle des impulsions Insomnie Paranoïa Troubles psychotiques Attaques de sommeil ^b Troubles du sommeil ^b Idées suicidaires

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Peu fréquent	Suicide accompli ^b Démence ^b Désorientation ^b Syndrome de dysrégulation de la dopamine Humeur euphorique ^b Peur ^b Augmentation de la libido ^b Cauchemars ^b Tentative de suicide ^b
	Rare	Pensées anormales ^b
Affections du système nerveux	Fréquent	Troubles cognitifs Vertiges Vertiges posturaux Dyskinésie Dystonie Céphalées Hypoesthésie Effet on-off Paresthésie Polyneuropathie ^d Somnolence Syncope Tremblement ^b
	Peu fréquent	Ataxie ^b Convulsions ^b Démarche anormale ^b
Affections oculaires	Peu fréquent	Glaucome à angle fermé ^b Blépharospasme ^b Diplopie ^b Neuropathie optique ischémique ^b Vision trouble ^b
Affections cardiaques	Fréquent	Fréquence cardiaque irrégulière ^b
	Peu fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension Hypotension Hypotension orthostatique
	Peu fréquent	Phlébite ^b
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée Douleur oropharyngée ^b
	Peu fréquent	Dysphonie ^b
	Rare	Respiration anormale ^b
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Distension abdominale ^b Douleur abdominale Constipation Diarrhée Sécheresse buccale Dysgueusie ^b Dyspepsie ^b Dysphagie ^b Flatulences ^b Nausée Vomissements

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Peu fréquent	Hypersécrétion salivaire ^b
	Rare	Bruxisme ^b Altération de la couleur de la salive ^b Glossodynie ^b Hoquet ^b
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Dermatite de contact ^b Hyperhidrose ^b Prurit Rash
	Peu fréquent	Alopécie ^b Érythème ^b Urticaire ^b
	Rare	Altération de la couleur de la sueur ^b Mélanome malin ^b
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Spasmes musculaires Cervicalgie ^b
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Incontinence urinaire Rétention urinaire
	Peu fréquent	Chromaturie ^b
	Rare	Priapisme ^b
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Érythème du site de perfusion Réaction au site de perfusion Nodule au site de perfusion Œdème au site de perfusion Douleur au site de perfusion
	Fréquent ^a	Asthénie Fatigue Contusion au site de perfusion Exfoliation au site de perfusion Extravasation au site de perfusion Hématome au site de perfusion Hémorragie au site de perfusion Induration au site de perfusion Inflammation au site de perfusion Irritation au site de perfusion Masse au site de perfusion Papule au site de perfusion Prurit au site de perfusion Rash au site de perfusion Gonflement au site de perfusion Malaise Œdème périphérique Douleur ^b
	Peu fréquent	Douleur thoracique ^b

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Investigations	Fréquent	Augmentation du taux d'acides aminés (augmentation de l'acide méthylmalonique) ^b Augmentation du taux d'homocystéine dans le sang ^b Déficit en vitamine B6 Déficience en vitamine B12 ^b Perte de poids Prise de poids ^b
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Très fréquent	Chute

^a Effets indésirables fréquents relatives aux événements liés au site de perfusion, y compris si $\geq 2\%$.
^b Ces effets indésirables ont été identifiés avec Duodopa gel intestinal, comme réactions indésirables liées au médicament. Cependant, dans le cas de Produodopa, ces réactions n'étaient pas considérées comme des effets indésirables.
^c L'hallucination comprend l'hallucination, hallucination visuelle, hallucination auditive, hallucination olfactive, les hallucinations tactiles et hallucinations mixtes.
^d Polyneuropathie inclut neuropathie périphérique, polyneuropathie, diminution du sens vibratoire, neuropathie périphérique sensitive, troubles sensoriels et perte sensorielle.
^e Selon les données post-autorisation.

Description de certains effets indésirables

Événements au site de perfusion

Dans les études de phase III, les événements indésirables les plus fréquents liés à Produodopa étaient des réactions au site de perfusion (77,6 %, N = 294) et des infections au site de perfusion (41,4 %, N = 157). Des effets au site de perfusion, notamment des réactions et infections au site de perfusion se manifestant couramment lors des perfusions sous-cutanées, ont été observés dans le cadre d'études cliniques portant sur Produodopa. La majorité de ces effets au site de perfusion étaient sans gravité, de sévérité légère à modérée, et ont été réglés spontanément ou à l'aide d'un traitement tel que des antibiotiques et/ou l'incision et le drainage. Trois sujets souffrant d'infections au site de perfusion ont présenté des complications de septicémie nécessitant une hospitalisation. Surveillez les changements cutanés au niveau du site de perfusion qui pourraient indiquer une éventuelle infection, comme une rougeur associée à une sensation de chaud, un gonflement, une douleur ou une décoloration lorsque vous appliquez une pression dessus. Il est conseillé d'utiliser des techniques aseptiques lors de l'utilisation de ce médicament et d'envisager de changer le site de perfusion plus souvent que tous les 3 jours, en utilisant un nouveau kit de perfusion si vous observez ces changements cutanés. Il est recommandé que les nouveaux sites de perfusion soient à 2,5 cm minimum des sites utilisés dans les 12 jours précédents.

Examens biologiques: Les anomalies biologiques suivantes ont été notifiées avec un traitement par la lévodopa/carbidopa, et doivent par conséquent être prises en considération lors du traitement des patients par Produodopa: augmentation de l'azote uréique, des phosphatases alcalines, de l'ASAT, de l'ALAT, de la LDH, de la bilirubine, de la glycémie, de la créatinine, de l'acide urique, test de Coombs positif, et diminution des valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite. La présence de leucocytes, de bactéries et de sang dans l'urine a été notifiée. L'association lévodopa/carbidopa, et par conséquent Produodopa, peut provoquer un résultat faux positif lorsque les cétones urinaires sont testées à l'aide d'une bandelette urinaire; cette réaction n'est pas modifiée en portant l'échantillon d'urine à ébullition. L'utilisation des méthodes basées sur la glucose oxydase peut donner des résultats faux négatifs pour la glycosurie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 BRUXELLES Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

En cas de surdosage de Produodopa, la perfusion doit être immédiatement interrompue. Le traitement d'un surdosage aigu de Produodopa est le même que celui d'un surdosage aigu de lévodopa; cependant, la pyridoxine n'a aucun effet antagoniste sur l'action de Produodopa. Réalisez une surveillance électrocardiographique et surveillez attentivement le patient afin de déceler le développement d'arythmies cardiaques; si nécessaire, administrez un traitement antiarythmique approprié. Les patients doivent également être surveillés afin de déceler toute hypotension. Envisagez la possibilité de prise simultanée d'autres médicaments avec Produodopa.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antiparkinsoniens, foslévodopa et inhibiteur de la décarboxylase, code ATC: N04BA07

Mécanisme d'action

Produodopa (foslévodopa/foscarbidopa) 240 mg/12 mg par ml, solution pour perfusion, est une association promédicamenteuse de lévodopa monophosphate et carbidopa monophosphate (rapport 20:1) dans une solution pour perfusion sous-cutanée continue 24 heures/jour chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé qui ne sont pas correctement contrôlés par les traitements actuels. La foslévodopa et la foscarbidopa sont converties *in vivo* en lévodopa et carbidopa. La lévodopa soulage les symptômes de la maladie de Parkinson après décarboxylation en dopamine dans le cerveau. La carbidopa, qui ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, inhibe la décarboxylation extracérébrale de la lévodopa, ce qui veut dire que de plus grandes quantités de lévodopa deviennent disponibles pour être transportées vers le cerveau et y subir une transformation en dopamine.

Effets pharmacodynamiques

L'administration sous-cutanée de Produodopa et l'administration intestinale de Duodopa ont présenté des C_{max} , ASC et degré de fluctuation de lévodopa comparables, ce qui corrobore un profil d'efficacité comparable. En atteignant les mêmes concentrations de lévodopa que Duodopa, Produodopa réduit les fluctuations motrices et accroît le temps « ON » chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé et répondant à la lévodopa. Les fluctuations motrices et l'hyperkinésie ou la

dyskinésie sont réduites grâce au maintien des concentrations plasmatiques de lévodopa à un niveau stable à l'intérieur de la fenêtre thérapeutique individuelle. L'effet thérapeutique sur les symptômes moteurs (état « ON ») est obtenu dès la première journée de traitement.

Efficacité et sécurité cliniques

Études menées sur la formulation Duodopa gel intestinal

L'efficacité de Duodopa gel intestinal a été confirmée dans deux études de 12 semaines, de phase III de design identique, multicentriques, randomisées, en double aveugle, double placebo, contrôlées contre un produit actif, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance de Duodopa gel intestinal versus la lévodopa/carbidopa 100/25 mg en comprimés. Les études ont été conduites chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, répondant à la lévodopa et présentant des fluctuations motrices persistantes malgré un traitement optimisé par lévodopa/carbidopa orale et d'autres médicaments antiparkinsoniens disponibles; elles ont inclus au total 71 patients. Les résultats des deux études ont été regroupés et une seule analyse a été réalisée.

Le critère principal d'efficacité, à savoir la variation du temps « OFF » normalisé (entre la visite initiale et la visite finale de l'étude) sur la base des données du Parkinson's Disease Diary avec utilisation de la méthode du report de la dernière valeur observée, a démontré une différence des moyennes des moindres carrés (MC) statistiquement significative en faveur du groupe de traitement Duodopa (tableau 6).

Les résultats du critère principal d'évaluation ont été confirmés par une analyse MMRM (modèle mixte de mesures répétées) qui a examiné la variation du critère entre la visite d'inclusion et chacune des visites de suivi de l'étude. Cette analyse du temps « OFF » a montré une amélioration plus importante statistiquement significative dans le groupe Duodopa par rapport au groupe contrôle traitement actif à la semaine 4; cette amélioration a été statistiquement significative aux semaines 8, 10 et 12.

Cette variation du temps « OFF » a été associée à une différence des moyennes des MC statistiquement significative par rapport à l'inclusion pour le temps « ON » quotidien moyen normalisé sans dyskinésies gênantes, entre le groupe de traitement par Duodopa gel intestinal et le groupe contrôle traitement actif, sur la base des données du Parkinson's Disease Diary. Les valeurs à l'inclusion ont été recueillies trois jours avant la randomisation et après 28 jours de standardisation du traitement oral.

Tableau 6. Variation du temps « OFF » et du temps « ON » sans dyskinésies gênantes entre l'inclusion et la visite finale de l'étude

Groupe de traitement	N	Valeur initiale moyenne (ET) (heures)	Valeur finale (ET) (heures)	Moyenne des MC (ES) de la variation (heures)	Moyenne des MC (ES) de la différence (heures)	Valeur de <i>p</i>
Mesure principale: Temps « OFF »						
Contrôle actif ^a	31	6,90 (2,06)	4,95 (2,04)	-2,14 (0,66)		
Duodopa gel intestinal	35	6,32 (1,72)	3,05 (2,52)	-4,04 (0,65)	-1,91 (0,57)	0,0015
Mesure secondaire clé: Temps « ON » sans dyskinésies gênantes						
Contrôle actif	31	8,04 (2,09)	9,92 (2,62)	2,24 (0,76)		
Duodopa gel intestinal	35	8,70 (2,01)	11,95 (2,67)	4,11 (0,75)	1,86 (0,65)	0,0059
ET = écart type; ES = erreur standard						
^a Groupe contrôle traitement actif, lévodopa/carbidopa orale 100/25 mg comprimés (comprimés Sinemet surencapsulés)						

Les analyses des autres critères secondaires d'évaluation de l'efficacité, dans l'ordre de la procédure de tests hiérarchisés, ont montré des résultats statistiquement significatifs pour le Duodopa gel intestinal comparativement à la lévodopa/carbidopa orale pour les paramètres suivants: l'index résumé du questionnaire de la maladie de Parkinson (PDQ-39) (*un indice sur la qualité de vie liée à la maladie de Parkinson*), score à l'échelle des impressions cliniques globales (Clinical Global Impression, CGI-I) et score UPDRS II (partie II -Activités de la Vie Quotidienne- de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale - échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Parkinson). L'index résumé PDQ-39 a montré une diminution de 10,9 points à la semaine 12 par rapport à l'inclusion pour le groupe de traitement par Duodopa gel intestinal. Les autres critères secondaires d'évaluation, le score UPDRS III, l'index résumé du questionnaire EuroQol 5 dimensions (EQ-5D) et le score total de l'échelle Zarit (Zarit Burden Interview, ZBI), n'ont pas atteint le seuil de significativité statistique sur la base de la procédure des tests hiérarchisés.

Une étude de phase III, multicentrique, en ouvert, en un seul groupe, a été conduite afin d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance à long terme de Duodopa sur 12 mois chez 354 patients. La population de l'étude était composée de patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, répondant à la lévodopa et présentant des fluctuations motrices persistantes malgré un traitement optimisé par des médicaments antiparkinsoniens disponibles. Le temps « OFF » quotidien moyen normalisé a diminué de 4,44 heures entre le début et la fin de l'étude (6,77 heures à la visite initiale et 2,32 heures à la visite finale), avec une augmentation correspondante de 4,8 heures du temps « ON » sans dyskinésies.

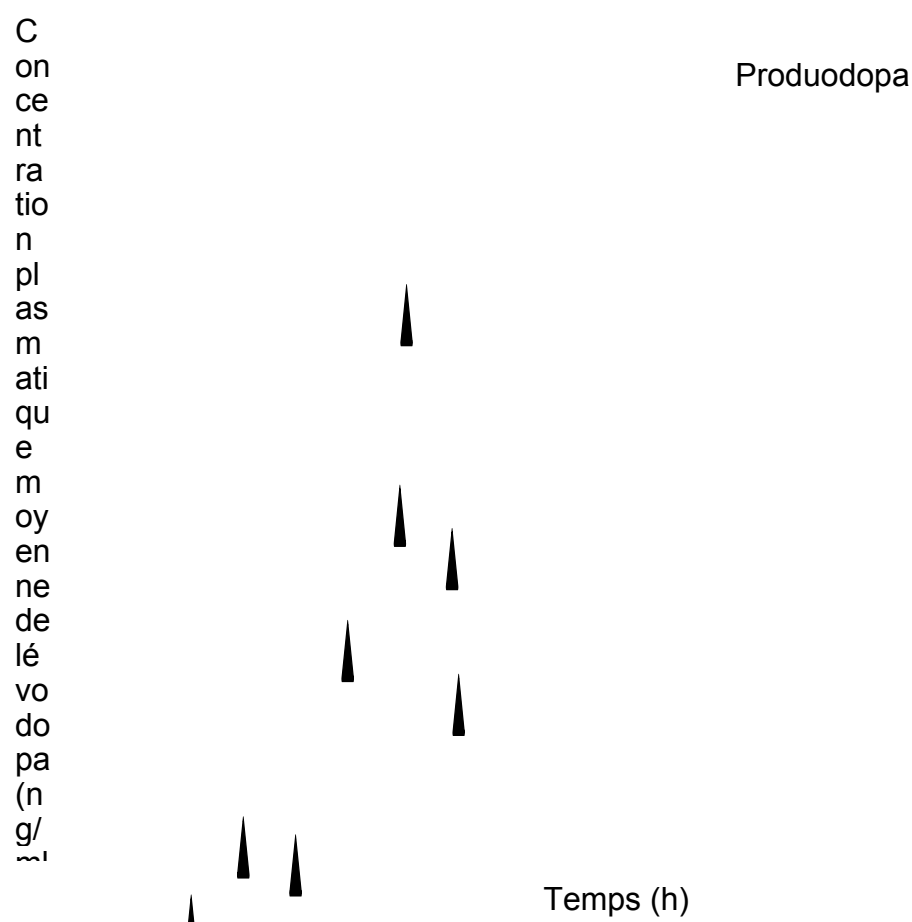
Une étude de phase III, en ouvert, randomisée, multicentrique a été conduite afin d'évaluer l'effet de Duodopa gel intestinal sur la dyskinésie par rapport à un traitement médical optimisé sur 12 semaines chez 61 patients. La population de l'étude était composée de patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, répondant à la lévodopa et présentant des fluctuations motrices contrôlées de manière inappropriée avec un traitement médical optimisé et un score total supérieur ou égal à 30 sur l'échelle d'évaluation unifiée de la dyskinésie (UDysRS) lors de la visite d'inclusion. La variation du score total sur l'UDysRS entre la visite d'inclusion et la semaine 12 (critère principal d'évaluation de l'efficacité) a démontré une différence des moyennes des moindres carrés (MC) statistiquement significative (-15,05; valeur de $p < 0,0001$) en faveur du groupe de traitement Duodopa par rapport au groupe ayant reçu le traitement médical optimisé. L'analyse des critères secondaires d'évaluation de l'efficacité à l'aide d'une procédure de test à séquence fixe a montré des résultats statistiquement significatifs en faveur du groupe Duodopa par rapport au groupe ayant reçu le traitement médical optimisé pour les paramètres suivants: le temps « ON » sans dyskinésies gênantes, tel que mesuré par le Parkinson's Disease Diary, l'index résumé du questionnaire 8 de la maladie de Parkinson (Parkinson's Disease Questionnaire-8, PDQ-8), le score à l'échelle des impressions cliniques globales d'un changement (Clinical Global Impression Change, CGI-C), le score UPDRS partie II et temps « OFF » tel que mesuré par le Parkinson's Disease Diary. Le score UPDRS III n'a pas atteint le seuil de significativité statistique.

Études menées sur Produodopa

Produodopa est une association des promédicaments lévodopa monophosphate et carbidopa monophosphate (rapport 20:1) dans une solution prévue pour une perfusion sous-cutanée continue 24 heures sur 24. L'administration sous-cutanée de Produodopa et l'administration intestinale de Duodopa ont présenté des C_{max} et des paramètres ASC de lévodopa comparables, ce qui corrobore un profil d'efficacité comparable. L'étude a montré une exposition stable à la lévodopa avec des valeurs de fluctuation de 0,262 pour Produodopa et 0,404 pour Duodopa.

Après l'administration de Produodopa chez des volontaires sains, l'état d'équilibre de la lévodopa est rapidement atteint, généralement dans les 2 heures qui suivent, et est maintenu pendant la période de perfusion. La figure 1 ci-dessous montre l'exposition à la lévodopa après une administration de Produodopa sur 24 heures.

Figure 1. Exposition moyenne à la lévodopa après une perfusion de 24 heures de Produodopa



Les résultats d'une étude supplémentaire de comparabilité pharmacocinétique ont démontré que l'exposition à la lévodopa était comparable pour Produodopa et Duodopa lorsqu'ils étaient tous les deux administrés sur une période de 24 heures.

Une étude de phase III multicentrique, randomisée en double aveugle, à double placebo, contrôlée contre comparateur actif, a été menée pour évaluer l'effet de Produodopa pendant 12 semaines chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé. Au total, 145 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 et 141 patients ont reçu soit Produodopa en perfusion sous-cutanée continue 24 heures sur 24 et le placebo sous forme de gélules (N = 74), soit une solution placebo en perfusion sous-cutanée continue 24 heures sur 24 et la lévodopa/carbidopa en comprimés à libération immédiate (LI) encapsulés (N = 67).

La population de l'étude était composée de patients atteints de la maladie de Parkinson répondant à la lévodopa chez lesquels les fluctuations motrices n'étaient pas contrôlées de façon appropriée par le traitement actuel et qui présentaient au minimum 2,5 heures de temps « OFF » par jour tel que mesuré par les journaux patients sur la maladie de Parkinson.

Par rapport au groupe recevant la lévodopa/carbidopa en comprimés à libération immédiate, Produodopa a induit des améliorations statistiquement significatives du temps « ON » sans dyskinésies gênantes et du temps « OFF » entre l'inclusion et la semaine 12 (tableau 7). Les résultats des autres critères d'évaluation secondaires, les symptômes moteurs quotidiens, l'akinésie du matin, le sommeil et les scores de qualité de vie, n'ont pas atteint la significativité statistique dans la procédure de tests hiérarchisés.

Tableau 7. Variation des paramètres du critère d'évaluation principal et des principaux critères secondaires entre l'inclusion et la fin de l'étude

Groupe de traitement	N	Valeur initiale moyenne (ET)	Variation moyenne entre l'inclusion et la fin de l'étude (ET)	Moyenne des MC de la variation	Moyenne des MC de la différence	Valeur de <i>P</i> (Intervalle de confiance à 95 %)
Critère d'évaluation principal						
Temps « ON » sans dyskinésies gênantes (heures) ^a						
Lévodopa/carbidopa LI par voie orale	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)
Critères d'évaluation secondaires						
Temps « OFF » (heures) ^a						
Lévodopa/carbidopa LI par voie orale ^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)
ET = écart-type.						
^a Données issues des agendas pour la maladie de Parkinson.						
^b Lévodopa/carbidopa comprimés à libération immédiate.						

Au total, 110 patients ont terminé l'étude. Pendant la période de traitement en double aveugle, 7,5 % des patients (N = 5) du groupe lévodopa/carbidopa comprimés à libération immédiate et 35,1 % des patients (N = 26) du groupe Produodopa ont arrêté prématurément le traitement. La raison la plus fréquente de l'arrêt du traitement dans le groupe Produodopa était la survenue d'événements indésirables (18,9 %, N = 14). Un des 74 patients du groupe Produodopa a été exclu de l'analyse car il n'existait pas pour ce patient de données initiales valides pour le modèle d'analyse de l'efficacité (N = 73 dans le tableau 7). Une analyse de sensibilité avec imputation des données manquantes selon la méthode J2R a également été effectuée afin d'évaluer les résultats de l'analyse dans le cadre d'une hypothèse plus prudente. Les résultats de l'analyse de sensibilité avec imputation selon la méthode J2R concordaient avec ceux de l'analyse principale.

Une étude de phase III, en ouvert, en un seul groupe, a été conduite afin d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance d'une exposition 24 heures sur 24 à une perfusion sous-cutanée continue de Produodopa pendant 52 semaines chez 244 patients. La population de l'étude était composée de patients atteints de la maladie de Parkinson, répondant à la lévodopa et présentant des symptômes moteurs contrôlés de manière inappropriée avec le traitement actuel et un minimum de 2,5 heures de temps « OFF » par jour tel que mesuré par le Parkinson's Disease Diary.

Au total, 137 patients ont terminé l'étude. Les raisons les plus fréquentes de la sortie de l'étude étaient la survenue d'événements indésirables (26 %) et le retrait du consentement (16 %). Les événements indésirables rapportés chez au moins 10 % des patients étaient les événements au site de perfusion, les

hallucinations, les chutes, l'anxiété et les vertiges. Les événements indésirables liés à Produodopa les plus fréquents étaient des événements au site de perfusion, qui étaient non graves, de sévérité légère ou modérée et qui se sont résolus.

Le résumé du profil de sécurité de Produodopa de cette étude est présenté dans la rubrique 4.8 (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi de Produodopa chez les patients âgés de moins de 18 ans n'a pas été établie et l'utilisation de Produodopa n'est donc pas recommandée dans cette population.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Produodopa est administré directement dans l'espace sous-cutané. Il est rapidement absorbé et converti en lévodopa et carbidopa. Dans une étude de phase I chez des volontaires sains, les taux plasmatiques de lévodopa et carbidopa étaient détectables dans un délai de 30 minutes lors du premier temps de prélèvement pharmacocinétique. Chez la plupart des sujets, l'état à l'équilibre était atteint dans un délai de 2 heures lorsque Produodopa était administré sous forme d'une dose de charge, puis d'une perfusion continue.

Afin de déterminer l'absorption de Produodopa au niveau de différents sites sous-cutanés, Produodopa a été administré à des volontaires sains dans l'abdomen, le bras et la cuisse à l'aide d'un plan croisé à 3 voies. L'analyse pharmacocinétique de cette étude a montré que les 3 sites présentent une exposition pratiquement identique à la lévodopa et à la carbidopa, suggérant que l'absorption de Produodopa est semblable au niveau des différents sites sous-cutanés.

Produodopa contourne l'intestin, les aliments ne modifient donc pas l'absorption ou l'exposition à la lévodopa/carbidopa.

Distribution

Le volume de distribution de la lévodopa est modérément faible. Le rapport de répartition de la lévodopa entre les érythrocytes et le plasma est de 1 environ. La fixation de la lévodopa aux protéines plasmatiques est négligeable (< 10 %). La lévodopa est transportée jusque dans le cerveau par le mécanisme de transport des acides aminés volumineux neutres.

La fixation de la carbidopa aux protéines plasmatiques est d'environ 36 %. La carbidopa ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

La fixation de la foslévodopa et de la foscarbidopa aux protéines plasmatiques est faible (24 % à 26 %).

Biotransformation et élimination

Les promédicaments foslévodopa et foscarbidopa sont rapidement convertis par les phosphatases alcalines en lévodopa et carbidopa. La lévodopa est principalement éliminée par les voies métaboliques enzymatiques de l'acide aminé aromatique décarboxylase (AAAD) et de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT). Les autres voies du métabolisme sont la transamination et l'oxydation. La décarboxylation de la lévodopa en dopamine par l'intermédiaire de l'AAAD est la voie enzymatique majeure en l'absence d'administration concomitante d'un inhibiteur enzymatique. La O-méthylation de la lévodopa par la COMT aboutit à la formation de 3-O-méthyl-dopa. En cas d'administration avec la carbidopa, la demi-vie d'élimination de la lévodopa est de l'ordre de 1,5 heure.

La carbidopa est métabolisée en deux métabolites principaux (acide α -méthyl-3-méthoxy-4-hydroxyphénylpropionique et acide α -méthyl-3,4-dihydroxyphénylpropionique). Ces 2 métabolites sont éliminés principalement dans les urines sous forme inchangée ou sous forme glucuroconjuguée. La carbidopa inchangée représente 30 % de l'excrétion urinaire totale. La demi-vie d'élimination de la carbidopa est d'environ 2 heures.

Populations particulières

Produodopa est destiné à être utilisé chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et recevant déjà une dose stable de lévodopa par voie orale et Produodopa est optimisé une fois que les patients commencent le traitement.

Personnes âgées

Les effets du vieillissement sur la pharmacocinétique de la lévodopa suite à la perfusion de Produodopa n'ont pas été spécifiquement évalués. Les études portant sur la lévodopa suggèrent une légère diminution de la clairance avec l'âge.

Dysfonctionnement rénal ou hépatique

La pharmacocinétique de Produodopa chez les sujets présentant un dysfonctionnement rénal ou hépatique n'a pas été établie.

La charge journalière de phosphore anticipée avec la dose clinique proposée la plus élevée de foslévodopa/foscarbidopa (6 000/300 mg/jour de foslévodopa/foscarbidopa) est d'environ 700 mg, soit une valeur considérablement moins élevée que la limite supérieure des apports nutritionnels de référence de l'Académie nationale des sciences aux États-Unis, soit 3 000 mg/jour; toutefois, aucune donnée en termes de pharmacocinétique et de sécurité n'est disponible pour Produodopa chez des patients présentant une insuffisance rénale en phase terminale nécessitant une dialyse. Par conséquent, la prudence est de rigueur chez les patients présentant une insuffisance rénale en phase terminale sous dialyse nécessitant un traitement par Produodopa en raison de la diminution de la capacité des reins à éliminer le phosphate.

Poids corporel

Les effets du poids corporel sur la pharmacocinétique de la lévodopa suite à la perfusion de Produodopa n'ont pas été spécifiquement évalués. Des études précédentes portant sur la lévodopa ont montré que le poids augmente le volume de distribution et peut réduire l'exposition à la lévodopa.

Genre ou origine raciale

Après l'administration de Produodopa, l'exposition à la carbidopa et à la lévodopa chez les sujets japonais et chinois Han était comparable à celle des sujets caucasiens.

Les effets du genre sur la pharmacocinétique suite à la perfusion de Produodopa n'ont pas été spécifiquement évalués. Les effets du genre sur la pharmacocinétique de la lévodopa ont été évalués et des études ont suggéré qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative d'exposition à la lévodopa liée au genre. Après l'administration de Produodopa, l'exposition à la lévodopa, une fois le poids pris en considération, était environ 18 % plus élevée chez les femmes d'après les valeurs de l'ASC.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque

particulier pour l'homme. Au cours des études de toxicité sur les fonctions de reproduction, tant la lévodopa que l'association carbidopa/lévodopa ont provoqué des malformations viscérales et squelettiques chez le lapin.

L'hydrazine est un produit de dégradation de la foscarbidopa. Au cours des études réalisées chez l'animal, l'hydrazine présentait une toxicité systémique notable, particulièrement en cas d'exposition par inhalation. Les études ont rapporté que l'hydrazine est hépatotoxique, toxique pour le SNC (même si aucun effet n'a été décrit après un traitement oral), génotoxique et carcinogène (voir également rubrique 4.4).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium 10N (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique, concentré (pour l'ajustement du pH)
Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture: 20 mois.

Après ouverture: À utiliser immédiatement. Le produit doit être utilisé dans les 24 heures une fois qu'il a été transféré du flacon dans la seringue.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur pour éviter qu'ils se brisent.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une seule période pouvant aller jusqu'à 28 jours. Une fois qu'un flacon a été conservé à température ambiante, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur. Noter la date à laquelle Produodopa a été retiré du réfrigérateur dans l'espace prévu à cet effet sur l'emballage.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir la rubrique 6.3.

Le médicament doit être à température ambiante avant la perfusion. S'il est réfrigéré avant l'utilisation, le flacon doit être retiré du réfrigérateur et laissé à température ambiante à l'abri de la lumière directe du soleil pendant 30 minutes. Si le médicament est réfrigéré, il ne doit pas être réchauffé (dans un flacon de solution ou une seringue) d'une autre manière qu'en le laissant à température ambiante. Par exemple, ne le réchauffez pas dans un micro-ondes ou de l'eau chaude.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Quantité totale de 10 ml dans un flacon en verre transparent et incolore de type I muni d'un bouchon en caoutchouc gris, d'un opercule en aluminium et d'un capuchon amovible en plastique turquoise, boîte de 7 flacons.

Les composants pour perfusion stériles et à usage unique (seringue, kit de perfusion et adaptateur de flacon), approuvés pour utilisation, sont fournis séparément.

La pompe Vyafuser est fournie séparément.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les flacons sont à usage unique. L'intégralité du contenu d'un flacon doit être transférée dans une seringue pour l'administration. Ne diluez pas la solution et ne remplissez pas la seringue avec une autre solution. Jetez le flacon après avoir transféré le médicament dans la seringue.

Ne réutilisez pas un flacon ouvert.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Jetez le flacon s'il n'est pas utilisé dans les 28 jours de conservation à température ambiante.

Jetez la seringue et tout produit non utilisé dans la seringue lorsque cela fait 24 heures que le médicament est dans la seringue. N'utilisez pas le produit s'il se trouve dans le même flacon ou la même seringue depuis plus de 24 heures.

Un aperçu des instructions d'utilisation est fourni dans la notice.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Abbvie S.A.
Avenue Einstein 14
1300 Wavre
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE : BE660571

LU : 2022110244

- 0937921 (1x7 flacons 10 ml)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 01/09/2022

Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 11/2023