

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan 50 mg/12,5 mg/200 mg filmsko obložene tablete
Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan 75 mg/18,75 mg/200 mg filmsko obložene tablete
Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan 100 mg/25 mg/200 mg filmsko obložene tablete
Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan 150 mg/37,5 mg/200 mg filmsko obložene tablete
Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan 200 mg/50 mg/200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Jakost 50 mg/12,5 mg/200 mg:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg levodope, 12,5 mg karbidope in 200 mg entakapona.

Jakost 75 mg/18,75 mg/200 mg:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg levodope, 18,75 mg karbidope in 200 mg entakapona.

Jakost 100 mg/25 mg/200 mg:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg levodope, 25 mg karbidope in 200 mg entakapona.

Jakost 150 mg/37,5 mg/200 mg:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg levodope, 37,5 mg karbidope in 200 mg entakapona.

Jakost 200 mg/50 mg/200 mg:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg levodope, 50 mg karbidope in 200 mg entakapona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Jakost 50 mg/12,5 mg/200 mg:

Sivo-vijolične, filmsko obložene, okrogle, bikonveksne tablete z obrušeni robovi, z vtisom "M" na eni strani in "LCE1" na drugi strani tablete, premera približno 10,7 mm.

Jakost 75 mg/18,75 mg/200 mg:

Rjavo-rožnate, filmsko obložene, okrogle, bikonveksne tablete z obrušeni robovi, z vtisom "M" na eni strani in "LCE2" na drugi strani tablete, premera približno 11,1 mm.

Jakost 100 mg/25 mg/200 mg:

Sivo-vijolične, filmsko obložene, okrogle, bikonveksne tablete z obrušeni robovi, z vtisom "M" na eni strani in "LCE3" na drugi strani tablete, premera približno 11,5 mm.

Jakost 150 mg/37,5 mg/200 mg:

Sivo-vijolične, filmsko obložene, okrogle, bikonveksne tablete z obrušeni robovi, z vtisom "M" na eni strani in "LCE5" na drugi strani tablete, premera približno 12,4 mm.

Jakost 200 mg/50 mg/200 mg:

Sivo-vijolične, filmsko obložene, okrogle, bikonveksne tablete z obrušeni robovi, z vtisom "M" na eni strani in "LCE7" na drugi strani tablete, premera približno 12,8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s Parkinsonovo boleznijo in motoričnimi fluktuacijami na koncu odmernega obdobja, ki jih zdravljenje z levodopo/zaviralci dopa- dekarboksilaze (DDK) ne stabilizira.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan 125 mg/31,25 mg/200 mg tablete nima dovoljenja za promet. Te jakosti so morda na voljo pri drugih zdravilih, ki vsebujejo levodopo/karbidopo/entakapon.

Odmerjanje

Optimalni dnevni odmerek je treba določiti s pomočjo skrbne titracije levodope pri vsakem posameznem bolniku. Dnevni odmerek naj se po možnosti optimizira z uporabo tablet ustrežne jakosti (50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg ali 200 mg/50 mg/200 mg levodopa/karbidopa/entakapon).

Bolnikom je treba razložiti, da naj ob vsakem odmerku vzamejo samo eno tableto zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan. Pri bolnikih, ki dobivajo manj kot 70 – 100 mg karbidope dnevno, obstaja večja verjetnost pojava slabosti in bruhanja. Ker so izkušnje z dnevnim odmerkom karbidope, večjim od 200 mg, skope, je maksimalni priporočeni dnevni odmerek entakapona 2000 mg. To pomeni, da znaša maksimalni odmerek zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan jakosti 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, in 150 mg/37,5 mg/200 mg 10 tablet na dan. Deset tablet zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan 150 mg/37,5 mg/200 mg je enako 375 mg karbidope na dan. V skladu s tem dnevnim odmerkom karbidope je maksimalni priporočeni dnevni odmerek zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan 200 mg/50 mg/200 mg 7 tablet na dan.

Običajno naj bi se zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan uporabljalo pri bolnikih, ki trenutno prejemajo ustrezne odmerke zaviralcev DDK s standardnim sproščanjem levodope in entakapona.

Kako preusmeriti bolnike, ki prejemajo levodopo/zaviralce DDK (karbidopo ali benzerazid) in entakapon tablete na zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan

a. Bolniki, ki trenutno prejemajo entakapon in levodopo/karbidopo s standardnim sproščanjem v odmerkih, ki po jakosti ustrezajo tabletam zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan, lahko neposredno preidejo na uporabo tablet zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan. Na primer bolnik, ki prejema po eno tableto 50 mg/12,5 mg levodope/karbidope z eno tableto entakapona 200 mg 4-krat dnevno, lahko jemlje eno 50 mg/12,5 mg/200 mg tableto zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan 4-krat dnevno namesto običajnih odmerkov levodope/karbidope in entakapona.

b. Ob uvajanju zdravljenja z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan pri bolnikih, ki trenutno prejemajo entakapon in levodopo/karbidopo v odmerkih, ki se razlikujejo od tablet zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan 50 mg/12,5 mg/200 mg (ali 75 mg/18,75 mg/200 mg ali 100 mg/25 mg/200 mg ali 150 mg/37,5 mg/200 mg ali 200 mg/50 mg/200 mg), je treba za dosego optimalnega kliničnega odgovora odmerjanje zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan skrbno titrirati. Ob uvedbi zdravljenja je treba zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan prilagoditi tako, da kar najbolj odgovarja skupnemu do sedaj uporabljanemu dnevnemu odmerku levodope.

c. Ko se zdravljenje z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan uvaja pri bolnikih, ki trenutno prejemajo entakapon in levodopo/benzerazid s standardnim sproščanjem, je treba odmerjanje

levodope/benzerazida eno noč ukiniti in naslednje jutro začeti dajati zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan. Začetni odmerek zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan naj zagotavlja enako ali nekoliko (5 – 10 %) večjo količino levodope.

Kako preusmeriti bolnike, ki trenutno ne prejemajo entakapona, na zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan

O uvedbi zdravljenja z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan z odmerki, ki ustrezajo obstoječi terapiji, velja razmisliti pri nekaterih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in motoričnimi fluktuacijami na koncu odmernega obdobja, ki jih trenutno zdravljenje s standardnim sproščanjem levodope/zaviralci DDK ne stabilizira. Neposreden prehod z levodope/zaviralcev DDK na zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan pa ni priporočljiv pri bolnikih z diskinezijo ali pri tistih z dnevnim odmerkom levodope nad 800 mg. Pri takih bolnikih je priporočljivo pred prehodom na zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan uvesti zdravljenje z entakaponom kot samostojnim zdravljenjem (entakapon v obliki tablet), odmerek levodope pa po potrebi prilagoditi.

Entakapon poveča učinek levodope. Zato bo morda potrebno v prvih dneh oziroma prvih tednih po uvedbi zdravljenja z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan, zlasti pri bolnikih z diskinezijo, zmanjšati odmerek levodope za 10 – 30 %. Dnevni odmerek levodope se lahko zmanjša s podaljšanjem odmernega obdobja in/ali z zmanjšanjem količine levodope na odmerek, glede na klinično stanje bolnika.

Prilagajanje odmerka med zdravljenjem

Kadar je potreben večji odmerek levodope, se je treba odločiti za pogostejše odmerjanje in/ali uporabiti zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan drugačne (večje) jakosti, seveda v mejah priporočenega odmerjanja.

Kadar je potreben manjši odmerek levodope, se skupni dnevni odmerek zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan zmanjša bodisi z manj pogostimi odmerki, tako da se podaljša interval med posameznimi odmerki, ali pa z uporabo zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan manjše jakosti.

Če se sočasno s tabletami zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan uporabljajo druga zdravila z levodopo, je treba upoštevati priporočila o največjem dovoljenem odmerjanju.

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan: Če je zdravljenje z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan (levodopa/karbidopa/entakapon) prekinjeno, bolnik pa namesto tega začne prejemati terapijo z levodopo/zaviralci DDK brez entakapona, je treba za doseg zadovoljive ravni obvladovanja parkinsonskih simptomov prilagoditi odmerjanje drugih antiparkinsonikov, zlasti levodope.

Pediatrična populacija: Varnost in učinkovitost zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan pri otrocih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši bolniki: Prilagajanje odmerka zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan pri starejših bolnikih ni potrebno.

Okvara jeter: Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter se priporoča previdnost pri uporabi zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan. Morda bo potrebno zmanjšati odmerek (glejte poglavje 5.2). Za hudo okvaro jeter glejte poglavje 4.3.

Okvara ledvic: Okvara ledvic ne vpliva na farmakokinetiko entakapona. Študije, v katerih bi posebej preučevali farmakokinetiko levodope in karbidope pri bolnikih z ledvično insuficienco, niso bile izvedene, zato je potrebna previdnost pri dajanju zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan bolnikom s hudo prizadetostjo ledvic kot tudi tistim, ki se zdravijo z dializo (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Tableta se vzame peroralno s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Ena tableta vsebuje enkratni terapevtski odmerek, tablete pa se smejo jemati le cele.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- huda okvara jeter
- glavkom z zaprtim zakotjem (angularni glavkom)
- feokromocitom
- sočasna uporaba zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan z neselektivnimi zaviralci monoaminooksidaze (MAO-A in MAO-B) (npr. fenelzin, tranilcipromin)
- sočasna uporaba selektivnega zaviralca MAO-A in selektivnega zaviralca MAO-B (glejte poglavje 4.5)
- nevroleptični maligni sindrom (NMS) in/ali netravnatska rabdomioliza v preteklosti

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- Zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan se ne priporoča za zdravljenje ekstrapiramidnih reakcij, ki jih povzročajo zdravila.
- Previdnost je potrebna tudi pri dajanju zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan bolnikom z ishemično boleznijo srca, s hudim kardiovaskularnim ali pljučnim obolenjem, bronhialno astmo, boleznijo ledvic ali žlez z notranjim izločanjem, kot tudi tistim, ki so kdaj v preteklosti imeli želodčno razjedo ali konvulzije.
- Pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta, ki imajo rezidualne preddvorne nodalne ali prekatne motnje srčnega ritma, je treba delovanje srca še posebej skrbno spremljati v obdobju prilagajanja začetnega odmerka.
- Vse bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan, je treba skrbno spremljati, če bi prišlo do psihičnih sprememb, depresije s samomorilnimi nagnjenji ter drugih resnih oblik antisocialnega vedenja. Pri zdravljenju bolnikov s preteklo ali obstoječo psihozo je potrebna previdnost.
- Sočasno dajanje antipsihotikov, ki delujejo kot zaviralci dopaminskih receptorjev, zlasti pa antagonistov receptorjev D₂, zahteva previdnost, bolnika pa je treba skrbno spremljati, če bi prišlo do izgube antiparkinsonskega učinka ali poslabšanja parkinsonskih simptomov.
- Bolniki s kroničnim glavkomom odprtega zakotja se ob primerni previdnosti lahko zdravijo z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan, pod pogojem, da je intraokularni tlak dobro obvladovan in da bolnika skrbno spremljamo, če bi se pojavile spremembe v intraokularnem tlaku.
- Zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo. Zato je potrebna previdnost pri dajanju zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan bolnikom, ki jemljejo druga zdravila, ki lahko povzročajo ortostatsko hipotenzijo.
- Entakapon v kombinaciji z levodopo povezujejo s pojavom zaspanosti in nenadnega spanca pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, zaradi česar je potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju s stroji (glejte poglavje 4.7).
- V kliničnih raziskavah so bili neželeni dopaminergični učinki (npr. diskinezija) pogostejši pri bolnikih, ki so prejeli entakapon in agoniste dopamina (kot je bromokriptin), selegilin ali

amantadin, kot pa pri tistih, ki so prejeli to kombinacijo s placebom. Kadar zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan nadomešča terapijo pri bolniku, ki trenutno ne prejema entakapona, bo odmerke drugih antiparkinsonskih zdravil morda treba ustrezno prilagoditi.

- Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo redko opažajo pojav rabdomiolize, ki bi bila posledica hude diskinezije ali malignega nevroleptičnega sindroma (NMS). Zato je treba vsako nenadno zmanjšanje odmerka ali ukinitve levodope skrbno spremljati, zlasti pri bolnikih, ki prejema tudi nevroleptike. Za NMS, vključno z rabdomiolizo in hipertermijo, so značilni motorični simptomi (otrplost, mioklonus, tresenje), spremembe duševnega stanja (npr. vznemirjenost, zmedenost, koma), hipertermija, disfunkcija avtonomnega živčevja (tahikardija, labilen krvni tlak) in povišana vrednost serumske kreatin fosfokinaze. V posameznih primerih so lahko prisotni le nekateri od teh simptomov in/ali izsledkov preiskav. Za ustrezno obravnavo NMS je pomembna zgodnja diagnoza. Ob nenadni ukinitvi antiparkinsonikov poročajo o pojavu sindroma podobnega malignemu nevroleptičnemu sindromu, ki vključuje otrplost mišic, povišano telesno temperaturo, duševne spremembe in povišane vrednosti serumske kreatin fosfokinaze. V kontroliranih raziskavah z nenadno ukinitvijo entakapona ne poročajo o pojavu bodisi NMS bodisi rabdomiolize v povezavi z entakaponskim zdravljenjem. Od uvedbe entakapona na tržišče poročajo o posameznih primerih NMS, zlasti po nenadnem zmanjšanju ali ukinitvi entakapona in drugih sočasnih dopaminergičnih zdravil. Kadar je to potrebno, naj se zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan nadomesti z levodopo in zaviralcem DDK brez entakapona ali drugega dopaminergičnega zdravljenja postopoma, morda pa bo tudi potrebno povečati odmerek levodope.
- Če je potrebna splošna anestezija, se lahko zdravljenje z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan nadaljuje vse dokler sme bolnik jemati tekočine in zdravila peroralno. Če je treba terapijo začasno prekiniti, se lahko zdravljenje z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan nadaljuje z enakim režimom odmerjanja kot pred prekinitvijo takoj, ko je možna peroralna aplikacija.
- Med dolgotrajnejšim zdravljenjem z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan je priporočljivo občasno testirati delovanje jeter, hematopoeze, srčno-žilnega sistema in ledvic.
- Da ne bi prišlo do čezmerne izgube telesne mase, je pri bolnikih z diarejo priporočljivo spremljanje telesne mase. Dolgotrajna ali trdovratna diareja, do katere pride med uporabo entakapona, je lahko znak kolitisa. V primeru dolgotrajne ali trdovratne diareje je treba zdravljenje prekiniti in razmisliti o ustreznem zdravljenju in preiskavah.
- Bolnike je treba redno spremljati zaradi možnosti razvoja motenj pri obvladovanju impulzov. Bolnike in njihove skrbnike je treba opozoriti, da pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, ki vsebujejo levodopo, vključno z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan, lahko pride do vedenjskih simptomov, ki so znak motenj pri obvladovanju impulzov, kar vključuje patološko hazardiranje, povečan libido, hiperseksualnost, kompulzivno zapravljanje ali nakupovanje, prenašanje in kompulzivno prenašanje. Če pride do takih simptomov, je treba pregledati ustreznost zdravljenja.
- Za bolnike, ki izkusijo progresivno anoreksijo, astenijo ali zmanjšanje telesne mase v relativno kratkem obdobju je treba razmisliti o splošnem zdravniškem pregledu, vključno z delovanjem jeter.
- Levodopa/karbidopa lahko povzročita lažno pozitivne rezultate, če se za testiranje ketonov uporablja testni trak. S prevretjem urinskega vzorca se tej reakciji ne izognemo. Uporaba metod z glukoza-oksido lahko povzroči lažno negativne rezultate za glikozurijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Drugi antiparkinsoniki: Do sedaj niso znane nobene interakcije, ki bi omejevale sočasno uporabo standardnih antiparkinsonikov in zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan. Veliki odmerki entakapona lahko vplivajo na absorpcijo karbidope. Vendar pa ob priporočenem terapevtskem režimu

(200 mg entakapona do 10-krat dnevno) niso opazili nobenih interakcij s karbidopo. Interakcije med entakaponom in selegilinom so proučevali v raziskavah z večkratnimi odmerki pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so bili zdravljeni z levodopo/zaviralci DDK in niso ugotovili nobenih interakcij. Ob sočasni uporabi z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan skupni dnevni odmerek selegilina ne sme presegati 10 mg.

Previdnost je potrebna, kadar se sočasno z levodopo uporabljajo naslednje zdravilne učinkovine:

Antihipertenzivi: Kadar se levodopa uvede v zdravljenje bolnikov, ki že prejemajo antihipertenzive, lahko pride do simptomatske posturalne hipotenzije. Morda bo potrebno prilagoditi odmerek antihipertenziva.

Antidepresivi: Redka poročila navajajo reakcije, ki vključujejo hipertenzijo in diskinezijo, v povezavi s sočasno uporabo tricikličnih antidepresivov in levodope/karbidope. Interakcije med entakaponom in imipraminom ter med entakaponom in moklobemidom so proučevali v raziskavah z enkratnimi odmerki pri zdravih prostovoljcih. Farmakodinamičnih interakcij niso opazili. Znatno število bolnikov s Parkinsonovo boleznijo so zdravili s kombinacijo levodope, karbidope in entakapona ter mnogimi zdravilnimi učinkovinami, vključno z zaviralci MAO-A, tricikličnimi antidepresivi, zaviralci ponovnega privzema noradrenalina, kot so dezipramin, maprotilin in venlafaksin, ter zdravili, ki se presnavljajo preko COMT (npr. učinkovine, ki imajo v svoji strukturi katehol, paroksetin). Farmakodinamičnih interakcij niso opazili. Vseeno pa je potrebna previdnost, kadar se ta zdravila uporabljajo sočasno z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Druge zdravilne učinkovine: Antagonisti dopaminskih receptorjev (npr. nekateri antipsihotiki in antiemetiki), fenitoin in papaverin lahko zmanjšajo terapevtski učinek levodope. Bolnike, ki jemljejo ta zdravila poleg zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan, je treba skrbno spremljati zaradi morebitnega zmanjšanja terapevtskega odgovora.

Ker ima entakapon afiniteto za citokrom P450 2C9 *in vitro* (glejte poglavje 5.2), lahko zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan potencialno vpliva na delovanje učinkovin, katerih presnova je odvisna od tega izoenzima, kot je to S-varfarin. Vendar pa v raziskavi interakcij pri zdravih prostovoljcih entakapon ni povzročil spremembe plazemskih koncentracij S-varfarina, med tem, ko so se vrednosti AUC R-varfarina povečale v povprečju za 18 % (IZ₉₀ 11 – 26 %). Vrednosti INR so se povečale v povprečju za 13 % (IZ₉₀ 6 – 19 %). Zato je pri bolnikih, ki prejemajo varfarin, ob uvedbi zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan priporočljivo nadzorovati vrednost INR.

Druge oblike interakcij: Ker levodopa tekmuje (kompetitira) z nekaterimi aminokislinami, je lahko pri nekaterih bolnikih, ki uživajo visoko proteinsko dieto, absorpcija zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan motena.

Levodopa in entakapon lahko v prebavnem traktu tvorita kelate z železom. Zato je treba pri jemanju zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan in železovih pripravkov upoštevati najmanj 2 – 3 urni razmak med obema zdraviloma (glejte poglavje 4.8).

Podatki in vitro: Entakapon se veže na vezavno mesto II v humanem albuminu, kamor se vežejo še mnoga druga zdravila, vključno z diazepamom in ibuprofenom. *In vitro* raziskave kažejo, da ob terapevtskih koncentracijah zdravila ni pričakovati večjega spodrivanja. Skladno s tem do sedaj niso bile ugotovljene tovrstne interakcije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi kombinacije levodope/karbidope/entakapona pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv posameznih učinkovin na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Potencialno tveganje za človeka ni znano. Zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če koristi za mater ne odtehtajo morebitnega tveganja za plod.

Dojenje

Levodopa se izloča v materino mleko. Zdravljenje z levodopo dokazano zavira laktacijo. Karbidopa in entakapon sta se izločala v mleko živali, ni pa znano, ali se izločata tudi v materino mleko pri človeku. Varnost levodope, karbidope ali entakapona za dojene novorojence/otroke ni znana. Med zdravljenjem z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

V predkliničnih študijah s samo entakaponom, karbidopo ali levodopo niso opazili neželenih učinkov na plodnost. Študij na živalih o vplivu kombinacije entakapona, karbidope in levodope na plodnost niso opravili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Levodopa, karbidopa in entakapon skupaj lahko povzročajo vrtoglavico in simptomatsko ortostatsko hipotenzijo. Zato je pri vožnji in upravljanju strojev potrebna previdnost.

Bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan in navajajo pojav zaspanosti in nenadnega spanca, je treba odsvetovati da vozijo ali se udeležujejo v dejavnostih, pri katerih lahko zaradi zmanjšane pozornosti sebe ali druge izpostavljajo nevarnosti resne poškodbe ali smrti (npr. upravljanje strojev), vse dokler te epizode ne minejo (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri levodopi/karbidopi/entakaponu, so diskinezija, ki se pojavi pri približno 19 % bolnikov; gastrointestinalni simptomi, vključno z navzeo in drisko, ki se pojavijo pri 15 % oz. 12 % bolnikov, bolečina mišic, mišično-skeletna bolečina in bolečina vezivnega tkiva, ki se pojavi pri približno 12 % bolnikov; neškodljivo rdečkastorjavkasto obarvanje urina (kromaturija), ki se pojavi pri približno 10 % bolnikov. Resna neželena učinka, gastrointestinalne krvavitve (občasno) in angioedem (redko), so opredelili v kliničnih preskušanjih z levodopo/karbidopo/entakaponom ali entakaponom v kombinaciji z levodopo/zaviralcem dekarboksilaze. Pri levodopi/karbidopi/entakaponu se lahko pojavi huda oblika hepatitisa s pretežno holestatskimi značilnostmi, rabdomioliza in nevroleptični maligni sindrom, čeprav v podatkih s kliničnega preskušanja niso zabeležili nobenega primera.

b. Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki v nadaljevanju, naštetih v preglednici 1, so bili zbrani iz združenih podatkov enajstih dvojno slepih kliničnih preskušanj, ki so zajela 3.230 bolnikov (1.810 zdravljenih z levodopo/karbidopo/entakaponom ali entakaponom v kombinaciji z levodopo/zaviralcem dekarboksilaze, in 1.420 zdravljenih s placebom v kombinaciji z levodopo/zaviralcem dekarboksilaze ali kabergolinom v kombinaciji z levodopo/zaviralcem dekarboksilaze), in iz podatkov v obdobju trženja,

od uvedbe entekapona za kombinirano uporabo z levodopo/zaviralcem dekarboksilaze.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti po naslednjem dogovoru: Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov, saj ustrežna ocena iz kliničnih preskušanj ali epidemioloških študij ni mogoča).

Preglednica 1. Neželeni učinki

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: anemija
Občasni: trombocitopenija

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: zmanjšanje telesne mase*, zmanjšanje apetita*

Psihiatrične motnje

Pogosti: depresija, halucinacije, stanje zmedenosti*, nenormalne sanje*, anksioznost, nespečnost
Občasni: psihoza, vznemirjenost*
Neznana: samomorilno vedenje

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: diskinezija*
Pogosti: poslabšanje parkinsonizma (npr. bradikinezija)*, tremor, fenomen vklop/izklop, distonija, duševna motnja (npr. motnja pomnjenja, demenca), somnolenca, omotica*, glavobol
Neznana: nevroleptični maligni sindrom*

Očesne bolezni

Pogosti: zamegljen vid

Srčne bolezni

Pogosti: dogodki ishemične srčne bolezni razen miokardnega infarkta (npr. angina pektoris)***, nepravilen srčni ritem
Občasni: miokardni infarkt**

Žilne bolezni:

Pogosti: ortostatska hipotenzija, hipertenzija
Občasni: gastrointestinalna krvavitev

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: dispneja

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: diareja*, navzea*
Pogosti: zaprtost*, bruhanje*, dispepsija, abdominalni trebuh in nelagodje*, suha usta*
Občasni: kolitis*, disfagija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: nenormalni testi delovanja jeter*

Neznana: hepatitis s pretežno holestatskimi značilnostmi (glejte poglavje 4.4)*

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaj*, hiperhidroza
Občasni: obarvanje, razen urina (npr. kože, nohtov, las, znoja)*
Redki: angioedem
Neznana: urtikarija*

Bolezni mišično-skeletnega sistema

Zelo pogosti: bolečina mišic, mišično-skeletna bolečina in bolečina vezivnega tkiva*
Pogosti: mišični spazmi, artralgijska
Neznana: rabdomioliza*

Bolezni sečil

Zelo pogosti: kromaturija*
Pogosti: okužba sečil
Občasni: zastajanje urina

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: bolečina v prsih, periferni edem, padci, težave pri hoji, astenija, utrujenost
Občasni: splošno slabo počutje

*Neželeni učinki, ki se v glavnem pripisujejo entakaponu ali so z entakaponom pogostejši (z razliko v pogostnosti vsaj 1 % po podatkih iz kliničnih preskušanj) kot samo z levodopo/zaviralcem dekarboksilaze. Glejte poglavje c.

**Stopnja incidence miokardnega infarkta in drugih dogodkov ishemičnih srčnih bolezni (0,43 % in 1,54 %) so izpeljani iz analize 13 dvojno slepih študij, ki so zajemale 2.082 bolnikov z motorno fluktuacijo ob koncu odmerjanja ob prejemanju entakapona.

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki se pripisujejo pretežno entakaponu ali pa so z njim bolj pogosti kot samo z levodopo/zaviralcem dekarboksilaze, so označeni z zvezdico v preglednici 1, poglavje 4.8b. Nekateri od teh neželenih učinkov so povezani z večjo dopaminergično aktivnostjo (npr. diskinezija, navzea in bruhanje) in se pogosto pojavijo ob začetku zdravljenja. Zmanjšanje odmerka levodope zmanjša resnost in pogostnost teh dopaminergičnih reakcij. Znano je, da se lahko nekateri neželeni učinki pripišejo neposredno zdravilni učinkovini entakapon, vključno z drisko in rdečkasto-rjavkastim obarvanjem urina. V nekaterih primerih lahko povzroči entakapon tudi obarvanje npr. kože, nohtov, las in znoja. Drugi neželeni učinki z zvezdico v preglednici 1, poglavje 4.8b, so označeni na podlagi bodisi pogostejše pojavnosti (pri čemer je razlika v pogostnosti vsaj 1 %) v podatkih iz kliničnih preskušanj z entakaponom kot samo z levodopo/zaviralcem dekarboksilaze ali posameznih primerov varnostnih poročil, prejetih po uvedbi entakapona na trg.

Redko so se ob levodopi/karbidopi pojavile konvulzije, vendar pa vzročna zveza z levodopo/karbidopo ni bila potrjena.

Motnje pri obvladovanju impulzov: Pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravilji, ki vsebujejo levodopo, vključno z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan, lahko pride do patološkega hazardiranja, povečanega libida, hiperseksualnosti, kompulzivnega zapravljanja ali nakupovanja, prenejanja ali kompulzivnega prenejanja (glejte poglavje 4.4).

Entakapon v povezavi z levodopo povezujejo s posameznimi primeri pretirane somnolence čez dan in epizod nenadnega spanja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki v obdobju trženja vključujejo posamične primere prevelikega odmerjanja s poročanim najvišjim dnevnim odmerkom levodope in entakapona najmanj 10.000 mg oz. 40.000 mg. Akutni simptomi in znaki teh primerov prevelikega odmerjanja zajemajo nemir, zmedenost, komo, bradikardijo, ventrikularno tahikardijo, obliko dihanja Cheyne-Stokes, obarvanje kože, jezika, očne veznice in kromaturija. Ukrepi pri akutnem prevelikem odmerjanju zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan so podobni kot pri akutnem prevelikem odmerjanju levodope. Vendar pa piridoksin ni učinkovit kot protisredstvo za delovanje levodope/karbidope/entakapona. Svetuje se hospitalizacija s splošnimi podpornimi ukrepi, takojšnjim izpiranjem želodca in večkratnimi odmerki aktivnega oglja v času zdravljenja. To lahko pospeši odstranjevanje entakapona s tem, da zmanjšuje njegovo absorpcijo/resorpcijo iz prebavnega trakta. Ustreznost delovanja dihal, krvnega obtoka in ledvic je treba skrbno nadzorovati in po potrebi uvesti odgovarjajoče podporne ukrepe. Uvesti je treba tudi nadzor z EKG in bolnika skrbno spremljati zaradi morebitnega pojava aritmij. Po potrebi je treba uvesti zdravljenje z ustreznimi antiaritmiki. Upoštevati je treba možnost, da je bolnik vzel poleg levodope/karbidope/entakapona še druga zdravila. Koristnost dialize pri zdravljenju prevelikega odmerjanja ni znana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki, dopa in njeni derivati, oznaka ATC: N04BA03

V skladu z dosedanjimi ugotovitvami so simptomi Parkinsonove bolezni povezani z izgubo dopamina v progastem telesu (*corpus striatum*). Dopamin ne prehaja skozi krvnomožgansko pregrado. Levodopa, prekursor v sintezi dopamina, prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in lajša simptome bolezni. Ker se levodopa večinoma presnavlja periferno, le majhen delež odmerka doseže osrednji živčni sistem, kadar se levodopa uporablja brez zaviralcev encimov, ki sodelujejo pri presnovi.

Karbidopa in benzerazid so periferni zaviralci DDK, ki zmanjšujejo periferno presnovo levodope v

dopamin, zaradi česar je večja količina levodope na razpolago v možganih. Kadar se dekarboksilacija levodope zmanjša s pomočjo sočasne uporabe zaviralca DDK, se lahko uporabi manjši odmerek levodope, s tem pa se zmanjša incidenca neželenih učinkov, kot je npr. bruhanje.

Po zavrtju dekarboksilaze z zaviralcem DDK postane katehol-*O*-metiltransferaza (COMT) glavna periferna pot presnove, ki katalizira pretvorbo levodope v 3-*O*-metildopo (3-OMD), potencialno škodljiv presnovek levodope. Entakapon je reverzibilen, specifičen in pretežno periferno delujoč zaviralec COMT, ki je namenjen sočasni uporabi z levodopo. Entakapon upočasni izločanje levodope iz krvnega obtoka, kar ima v farmakokinetičnem profilu levodope za posledico povečano površino pod krivuljo (AUC). Skladno s tem je klinični odgovor na vsak posamezni odmerek levodope močnejši in dolgotrajnejši.

Dokazi o terapevtskih učinkih levodope/karbidope/entakapona temeljijo na dveh dvojno slepih raziskavah III. faze, v katerih je 376 bolnikov s Parkinsonovo boleznijo in motoričnimi fluktuacijami na koncu odmernega obdobja ob vsakem odmerku levodope/zaviralca DDK prejelo bodisi entakapon ali placebo. Dnevni interval učinkovanja zdravila z ali brez entakapona so bolniki beležili v domači dnevnik. V prvi raziskavi je entakapon povečal dnevno trajanje intervala učinkovanja (»ON«) za 1 h 20 min (CI_{95%} 45 min, 1 h 56 min) glede na izhodiščne vrednosti. To je odgovarjalo povečanju razmerja dnevnega trajanja tega intervala za 8,3 %. Skladno s tem se je dnevno trajanje intervala, ko zdravilo ni delovalo, (»OFF«) pri skupini z entakaponom skrajšalo za 24 %, pri skupini s placebo pa za 0 %. V drugi raziskavi se je srednje razmerje dnevnega trajanja intervala »ON« povečalo za 4,5 % (CI_{95%} 0,93 %, 7,97 %) glede na izhodiščne vrednosti. To odgovarja srednjemu povečanju dnevnega trajanja intervala »ON« za 35 min. Skladno s tem se je dnevno trajanje intervala »OFF« pri skupini z entakaponom skrajšalo za 18 %, pri skupini s placebo pa za 5 %. Ker so učinki tablet levodopa/karbidopa/entakapon enaki kot pri tabletah entakapona 200 mg, uporabljenih sočasno z zdravili karbidope/levodope s standardnim sproščanjem v odgovarjajočih odmerkih, so ti rezultati uporabni tudi za prikaz učinkov zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Glavne značilnosti zdravilnih učinkovin

Absorpcija/porazdelitev: Obstajajo znatne interindividualne in intraindividualne razlike v absorpciji levodope, karbidope in entakapona. Tako levodopa kot entakapon se hitro absorbirata in izločata. V primerjavi s levodopo se karbidopa absorbira in izloča nekoliko počasneje. Pri samostojni aplikaciji peroralnega odmerka 200 mg brez ostalih dveh zdravilnih učinkovin je bila biološka uporabnost levodope 15 – 33 %, karbidope 40 – 70 %, entakapona pa 35 %. obroki, ki vsebujejo veliko nevtralnih aminokislin, lahko upočasnijo ali zmanjšajo absorpcijo levodope. Hrana bistveno ne vpliva na absorpcijo entakapona. Volumen porazdelitve tako levodope (V_d 0,36 – 1,6 l/kg) kot entakapona (V_{d_{ss}} 0,27 l/kg) je zmerno majhen, medtem ko za karbidopo ni podatkov.

Levodopa se le v manjši meri veže na proteine v plazmi (približno 10 – 30 %), karbidopa pa v približno 36 %, medtem ko se entakapon veže na proteine v plazmi v veliki meri (približno 98 %) - pretežno na serumski albumin. V terapevtskih koncentracijah entakapon ne izpodriva drugih zdravilnih učinkovin, ki se vežejo v velikem odstotku (npr. varfarin, salicilna kislina, fenilbutazon ali diazepam), niti ga nobena od teh učinkovin v terapevtskih ali tudi večjih koncentracijah bistveno ne izpodriva.

Biotransformacija in izločanje: Levodopa se v veliki meri presnavlja v različne presnovke, pri čemer sta najpomembnejši presnovni poti dekarboksilacija z dopa dekarboksilazo (DDK) in *O*-metilacija s katehol-*O*-metiltransferazo (COMT).

Karbidopa se presnavlja v dva glavna presnovka, ki se izločata v urinu v obliki glukoronida in

nekonjugiranih spojin. Karbidopa v nespremenjeni obliki predstavlja 30 % vseh oblik, ki se izločajo v urinu.

Entakapon se skoraj v celoti presnovi, preden se izloči z urinom (10 – 20 %) in preko žolča/blata (80 – 90 %). Glavna presnovna pot je glukuronizacija entakapona in njegovega aktivnega presnovka cis-izomera, ki predstavlja približno 5 % celotne količine v plazmi.

Celokupen očistek levodope se giblje v razponu med 0,55 – 1,38 l/kg/h, entakapona pa okrog 0,70 l/kg/h. Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je 0,6 – 1,3 ure za levodopo, 2 – 3 ure za karbidopo in 0,4 - 0,7 ur za entakapon, ob samostojni aplikaciji vsakega posameznega zdravila.

Zaradi kratkega razpolovnega časa izločanja ob ponovnih aplikacijah ne prihaja do večjega kopičenja levodope ali entakapona.

Podatki raziskav in vitro, v katerih so uporabili mikrosomske preparate iz človeških jeter kažejo, da entakapon zavira citokrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Zaviralni učinek entakapona na druge vrste izoencimov P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A in CYP2C19) pa je bil majhen ali ga sploh ni bilo (glejte poglavje 4.5).

Značilnosti pri bolnikih

Starostniki: Kadar se levodopa daje brez karbidope in entakapona, je pri starejših osebah njena absorpcija večja, izločanje pa počasnejše kot pri mlajših osebah. Vendar pa je pri kombinaciji karbidope z levodopo absorpcija levodope pri starejših in pri mlajših podobna, med tem ko je vrednost AUC pri starejših še vedno 1,5-krat večja zaradi starostno pogojenega zmanjšane delovanja DDK in nižjega očistka. Med mlajšimi (45 – 64 let) in starejšimi (65 – 75 let) osebami ni značilne razlike v AUC vrednostih karbidope ali entakapona.

Spol: Biološka uporabnost levodope je pri ženskah značilno višja kot pri moških. V raziskavah farmakokinetike levodope/karbidope/entakapona je biološka uporabnost levodope pri ženskah večja kot pri moških predvsem zaradi razlike v telesni masi, medtem ko pri karbidopi in entakaponu razlike med spoloma ni bilo.

Okvara jeter: Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (razred A-B po Child-Pughovi klasifikaciji) je presnova entakapona upočasnjena, zaradi česar pride do povečanih koncentracij entakapona v plazmi tako v fazi absorpcije kot tudi v fazi izločanja (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Ni poročil o posebnih raziskavah farmakokinetike karbidope in levodope pri bolnikih z okvaro jeter, vendar pa se priporoča previdnost pri dajanju zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter.

Okvara ledvic: Okvara ledvic ne vpliva na farmakokinetiko entakapona. Ni poročil o posebnih raziskavah farmakokinetike levodope in karbidope pri bolnikih z okvaro ledvic. Vseeno pa priporočajo, da bi pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, pri odmerjanju zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Mylan upoštevali daljši interval (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za levodopo, karbidopo in entakapon bodisi samostojno ali v kombinaciji, ki so temeljili na standardnih študijah farmakološke varnosti, toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, genotoksičnosti ali karcinogenosti, niso pokazali posebnega tveganja za človeka. V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov entakapona poročajo o anemiji, ki nastane verjetno kot posledica lastnosti entakapona, da kelira železo. V zvezi z vplivom na sposobnost razmnoževanja entakapona poročajo o

manjši masi ploda in nekoliko zapoznelem razvoju kosti pri kuncih ob sistemski izpostavljenosti koncentracijam znotraj terapevtskega razpona. Tako levodopa kot tudi kombinacija karbidope in levodope so povzročile motnje v razvoju visceralnih organov in skeleta pri kuncih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
povidon
magnezijev stearat
premreženi natrijev karmelozat

Filmska obloga:

polidekstroza
titanov dioksid (E171)
hipromeloza (E464)
makrogol (E1521)
rdeči železov oksid (E172)
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pakiranje v PVC/Aclar-Al pretisnih oмотih: 18 mesecev
Pakiranje v OPA/Al/PVC-Al pretisnih oмотih: 2 leti
Pakiranje v HDPE plastenki: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje v PVC/Aclar-Al pretisnih oмотih, ki vsebuje 30 in 100 tablet.
Pakiranje v OPA/Al/PVC-Al pretisnih oмотih, ki vsebuje 30 in 100 tablet.

Pakiranje v HDPE plastenki s polipropilensko zaporko, z aluminijevim, indukcijsko zavarjenim tesnilom, skupaj s sušilnim sredstvom, ki vsebuje 30, 100 ali 175 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Ireland Limited
35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irska

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

H/17/02404/001-035

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

Datum prve odobritve: 8.11.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.11.2018