SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada 50 mg/12,5 mg/200 mg
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada 100 mg/25 mg/200 mg
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada 150 mg/37,5 mg/200 mg
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada 175 mg/43,75 mg/200 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg levodopy, 12,5 mg karbidopy (ako monohydrát) a 200 mg entakapónu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg levodopy, 25 mg karbidopy (ako monohydrát) a 200 mg entakapónu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg levodopy, 37,5 mg karbidopy (ako monohydrát) a 200 mg entakapónu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 175 mg levodopy, 43,75 mg karbidopy (ako monohydrát) a 200 mg entakapónu.

Pomocná látka so známym účinkom
Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,48 mg lecitínu (sójového) (E322).
Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,60 mg lecitínu (sójového) (E322).
Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,72 mg lecitínu (sójového) (E322).
Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,78 mg lecitínu (sójového) (E322).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada 50 mg/12,5 mg/200 mg: Hnedastočervená oválna, bikonvexná, filmom obalená tableta 6,85x14,2 mm s označením „50“ na jednej strane a „LEC“ na opačnej strane.
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada 100 mg/25 mg/200 mg: Hnedastočervená oválna, bikonvexná, filmom obalená tableta 7,23x15,3 mm s označením „100“ na jednej strane a „LEC“ na opačnej strane.
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada 150 mg/37,5 mg/200 mg: Hnedastočervená oválna, bikonvexná, filmom obalená tableta 7,68x16,2 mm s označením „150“ na jednej strane a „LEC“ na opačnej strane.
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada 175 mg/43,75 mg/200 mg: Hnedastočervená oválna, bikonvexná, filmom obalená tableta 7,92x16,6 mm s označením „175“ na jednej strane a „LEC“ na opačnej strane a „LEC“ na opačnej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s Parkinsonovou chorobou a kolísaním motorických funkcií na konci dávkovacieho intervalu, ktorí nie sú stabilizovaní liečbou na báze levodopa/inhibítor dopadekarboxylázy (DDK).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Optimálna denná dávka musí byť stanovená u každého pacienta opatrnou titráciou levodopy. Denná dávka sa musí optimalizovať pokiaľ možno s použitím tabliet s jednou zo štyroch dostupných síl (50 mg/12,5 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg alebo 175 mg/43,75 mg/200 mg levodopa/karbidopa/entakapón).

Pacienti musia byť poučení tak, aby v každom čase podania dávky užili iba jednu tabletu Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada. U pacientov, ktorí denne užívajú menej ako 70-100 mg karbidopy, je väčšia pravdepodobnosť výskytu nevoľnosti a vracania. Zatiaľ čo je skúsenosť s celkovou dennou dávkou viac ako 200 mg karbidopy obmedzená, maximálna odporúčaná denná dávka entakapónu je 2000 mg, a tak je maximálna denná dávka 10 tabliet za deň pre sily Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada 50 mg/12,5 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, a 150 mg/37,5 mg/200 mg. Desať tabliet Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada 150 mg/37,5 mg/200 mg zodpovedá 375 mg karbidopy za deň. Podľa tejto dennej dávky karbidopy je maximálna odporúčaná denná dávka Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada 175 mg/43,75 mg/200 mg 8 tabliet na deň.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada zvyčajne používajú pacienti, ktorí sú aktuálne liečení zodpovedajúcimi dávkami levodopy/inhibítora DDK a entakapónu so štandardným uvoľňovaním.

Ako uskutočniť prechod pacientov, ktorí užívajú lieky s obsahom levodopy/inhibítora DDK (karbidopa alebo benserazid) a tablety entakapónu na Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada

a. Pacienti, ktorí sú aktuálne liečení entakapónom a liekom s obsahom levodopy/ karbidopy so štandardným uvoľňovaním v dávkach zhodujúcich sa so silou tablety Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada, môžu prejsť priamo na liečbu príslušnými tabletami Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada.
Napríklad, pacient užívajúci jednu tabletu s obsahom 50 mg/12,5 mg levodopy/karbidopy s jednou tabletou entakapónu 200 mg štyrikrát denne, môže užiť jednu tabletu 50 mg/12,5 mg/200 mg Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada štyrikrát denne namiesto zvyčajných dávok levodopy/karbidopy a entakapónu.

b. Na začiatku liečby liekom Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada u pacientov aktuálne liečených dávkami entakapónu a levodopy/karbidopy, ktoré sa nezhodujú s dávkami v tabletách Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada 50 mg/12,5 mg/200 mg (alebo 100 mg/25 mg/200 mg alebo 150 mg/37,5 mg/200 mg alebo 175 mg/43,75 mg/200 mg), sa dávkovanie Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada musí opatrne vytitrovať na optimálnu klinickú odpoveď. Na začiatku sa dávkovanie Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada musí nastaviť tak, aby čo najviac zodpovedalo aktuálne používanej celkovej dennej dávke levodopy.

c. Na začiatku liečby liekom Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada u pacientov aktuálne liečených entakapónom a levodopou/benserazidom v liekoch so štandardným uvoľňovaním musí sa podávanie levodopy/benserazidu ukončiť predošlú noc a podávanie Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada sa musí začať nasledujúce ráno. Začiatočná dávka Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada musí zabezpečiť buď rovnaké alebo mierne vyššie (5-10%) dávky levodopy.

Ako uskutočniť prechod pacientov, ktorí neužívajú entakapón, na Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada

Začatie liečby liekom Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada možno zvážiť s dávkami zodpovedajúcimi aktuálnej liečbe u niektorých pacientov s Parkinsonovou chorobou a kolísaním motorických funkcií na konci dávkovacieho intervalu, ktorí nie sú stabilizovaní pri svojej aktuálnej liečbe levodopou/inhibítorom DDK so štandardným uvoľňovaním. Avšak priamy prechod z levodopy/inhibítora DDK na Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada sa neodporúča u pacientov, ktorí

trpia dyskinézami, alebo ktorých denné dávky levodopy prevyšujú 800 mg. U takýchto pacientov sa odporúča podávať entakapón ako osobitnú liečbu (entakapón tablety) a ak je to nutné, upraviť dávku levodopy pred prechodom na Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada.

Entakapón stupňuje účinky levodopy. Preto môže byť predovšetkým u pacientov s dyskinézami nevyhnutné znížiť dávku levodopy o 10-30% počas prvých dní až prvých týždňov po začatí liečby Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada. Dennú dávku levodopy možno v závislosti od klinického stavu pacienta znížiť predĺžením dávkovacích intervalov a/alebo redukciou množstva levodopy v jednej dávke.

Úprava dávky v priebehu liečby

Ak sa vyžaduje podanie vyšších dávok levodopy, musí sa zvážiť zvýšenie frekvencie dávok a/alebo použitie alternatívnej sily Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada v rámci odporúčaní pre dávku.

Ak sa vyžaduje podanie nižších dávok levodopy, musí sa znížiť celková denná dávka Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada buď znížením frekvencie podávania predĺžením intervalov medzi dávkami, alebo znížením sily Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada počas podania.

Ak sú súčasne s tabletou Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada podávané iné lieky s obsahom levodopy, musia sa nasledovať odporúčania ohľadom maximálnej dávky.

Prerušenie liečby liekom Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada:
Ak je liečba liekom Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada (levodopa/karbidopa/entakapón) prerušená a pacient je prevedený na liečbu s levodopou/inhibítorom DDK bez podania entakapónu, je nevyhnutné upraviť dávkovanie iných antiparkinsoník, predovšetkým levodopy, aby sa dosiahla dostatočná úroveň kontroly symptómov parkinsonizmu.

Pediatrická populácia:
Bezpečnosť a účinnosť levodopy/karbidopy/entakapónu u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti: U starších pacientov nie sú potrebné žiadne úpravy dávky.

Pacienti s poškodením pečene: Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada sa má podávať opatrne pacientom s miernym až stredne ťažkým poškodením pečene. Je možné, že bude potrebné znížiť dávku (pozri časť 5.2). Ťažké poškodenie pečene, pozri časť 4.3.
Pacienti s poškodením obličiek: Poškodenie obličiek nemá vplyv na farmakokinetiku entakapónu. Neboli hlásené osobitné štúdie so zameraním na farmakokinetiku levodopy a karbidopy u pacientov s poškodením obličiek, preto sa má Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada opatrne podávať u pacientov s ťažkým poškodením obličiek vrátane tých, ktorí dostávajú dialyzačnú liečbu (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania
Každá tableta je na perorálne podanie buď s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Jedna tableta obsahuje jednu liečebnú dávku a môže byť podaná len celá.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, sóju, arašidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažké poškodenie pečene.
- Glaukóm so zatvoreným uhlom.
- Feochromocytóm.
- Súčasné podávanie Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada s neselektívnymi inhibítormi monoamínooxidázy (MAO-A a MAO-B) (napr. fenelzín, tranylcypromín).

- Súčasné podávanie selektívneho MAO-A inhibítora a selektívneho MAO-B inhibítora (pozri časť 4.5).
- Predošlá anamnéza neuroleptického malígneho syndrómu (NMS) a/alebo netraumatickej rabdomyolýzy.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada sa neodporúča pre liečbu extrapyramidálnych reakcií vyvolaných liekmi.
- Liečba liekom Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada sa musí podávať opatrne pacientom s ischemickou chorobou srdca, ťažkým kardiovaskulárnym alebo pľúcnym ochorením, bronchiálnou astmou, ochorením obličiek alebo žliaz s vnútorným vylučovaním, s peptickým vredom alebo kŕčmi v anamnéze.
- U pacientov s anamnézou myokardiálneho infarktu, ktorí majú pretrvávajúce atriálne uzlové alebo ventrikulárne arytmie; musia byť kardiálne funkcie obzvlášť pozorne sledované v období začiatočných úprav dávky.
- Všetci pacienti liečení liekom Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada musia byť pozorne sledovaní pre prípad vývoja mentálnych zmien, depresie so samovražednými tendenciami a iného závažného spoločensky škodlivého správania. Pacienti s psychózami pozorovanými v minulosti alebo súčasnosti musia byť liečení s opatrnosťou.
- Súčasné podávanie antipsychotík s blokujúcimi účinkami na dopamínové receptory, obzvlášť antagonistov receptora D_2, sa musí vykonávať s obozretnosťou a pacient musí byť pozorne sledovaný pre prípad straty antiparkinsonických účinkov alebo zhoršenia parkinsonických príznakov.
- Pacientov s chronickým glaukómom s otvoreným uhlom je možné liečiť liekom Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada s opatrnosťou za predpokladu, že je vnútroočný tlak dobre kontrolovaný a pacient je pozorne sledovaný pre prípad zmien vnútroočného tlaku.
- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada môže vyvolať ortostatickú hypotenziu. Preto sa Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada musí podávať opatrne pacientom užívajúcich iné lieky, ktoré môžu spôsobiť ortostatickú hypotenziu.
- Entakapón bol v spojení s levodopou viazaný na výskyt ospanlivosti a/alebo príhod náhleho upadnutia do spánku u pacientov s Parkinsonovou chorobou, a preto sa pri vedení vozidiel a obsluhe strojov musí postupovať obozretne (pozri časť 4.7).
- V klinických štúdiách sa dopaminergné nežiaduce účinky, napr. dyskinéza, vyskytovali častejšie u pacientov, ktorí užívali entakapón a antagonistov dopamínu (akým je bromokriptín), selegilín alebo amantadín, v porovnaní s tými, ktorí v tejto kombinácii užívali placebo. Dávky iných antiparkinsoník bude možno nutné upraviť, keď sa liečba liekom Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada nahrádza u pacienta, ktorý nie je aktuálne liečený s entakapónom.
- U pacientov s Parkinsonovou chorobou bola sekundárne k ťažkej dyskinéze a neuroleptickému malígnemu syndrómu (NMS) zriedkavo pozorovaná rabdomyolýza. Preto každé náhle zníženie dávky alebo prerušenie podávania levodopy musí byť pozorne sledované, najmä u pacientov, ktorí dostávajú aj neuroleptiká. NMS, vrátane rabdomyolýzy a hypertermie, je charakterizovaný motorickými symptómami (stuhlosť, myoklonus, chvenie), zmenami mentálneho stavu (napr. vzrušenie, zmätenosť, kóma), hypertermiou, poruchou autonomických funkcií (tachykardia, nestály tlak krvi) a zvýšenými hladinami sérovej kreatínfosfokinázy. V individuálnych prípadoch môžu byť zreteľné iba niektoré z týchto príznakov a/alebo nálezov. Skorá diagnóza je dôležitá pre náležitú liečbu NMS. Syndróm podobný neuroleptickému malígnemu syndrómu zahŕňajúci svalovú stuhnutosť, zvýšenú telesnú teplotu, mentálne zmeny a zvýšenie sérovej kreatínfosfokinázy bol hlásený v súvislosti s náhlym prerušením podávania antiparkinsoník. V spojení s liečbou entakapónom neboli v kontrolovaných štúdiách, kde bolo podávanie entakapónu náhle prerušené, hlásené NMS ani rabdomyolýza. Od uvedenia entakapónu na trh boli hlásené izolované prípady NMS, zvlášť po náhlom znížení alebo vysadení entkaponu alebo iných súčasne podávaných dopaminergných liekov. Ak sa to považuje za nutné, náhradu Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada levodopou a inhibítorom DDK bez entakapónu alebo inej dopamínergnej liečby treba vykonať pomaly a zvýšenie dávky levodopy môže byť nevyhnutné.

- Ak sa vyžaduje celková anestéza, v liečbe liekom Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada je možné pokračovať kým je pacientovi dovolené perorálne prijímať tekutiny a lieky. Ak je potrebné liečbu dočasne zastaviť, Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada možno opäť podať v rovnakej dennej dávke ako pred tým, len čo je možné prijímať lieky perorálne.
- Pravidelné hodnotenie hepatálnych, hematopoetických, kardiovaskulárnych a renálnych funkcií sa odporúča počas predĺženej liečby liekom Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada.
- Odporúča sa sledovať telesnú hmotnosť pacientov, u ktorých sa vyskytne hnačka, aby sa predišlo prípadnému nadmernému zníženiu ich hmotnosti. Dlhodobá alebo pretrvávajúca hnačka vyskytujúca sa počas liečby entakapónom môže byť prejavom kolitídy. V prípade dlhodobo sa vyskytujúcej alebo pretrvávajúcej hnačky sa liek má vysadiť a má sa zvážiť patričná liečba a vyšetrenia.
- Pacientov je potrebné pravidelne sledovať na vznik porúch impulzívnej kontroly. Pacientov a ich ošetrujúcich je potrebné upozorniť, že pri liečbe dopamínovými agonistami a/alebo pri inej dopamínergickej liečbe s obsahom levodopy vrátane Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada, sa môžu vyskytnúť v správaní prejavy porúch impulzívnej kontroly, ktoré zahŕňajú patologické hranie hazardných hier, zvýšené libido, hypersexualitu, kompulzívne míňanie a nakupovanie, hltavé prejedanie sa a kompulzívne prejedanie sa. V prípade vzniku uvedených príznakov sa odporúča prehodnotenie liečby.
- Syndróm dopamínovej dysregulácie (DDS) je návyková porucha pozorovaná u niektorých pacientov liečených karbidopou/levodopou, ktorá vedie k nadmernému užívaniu lieku. Pred začatím liečby majú byť pacienti a opatrovatelia upozornení na možné riziko vzniku DDS (pozri tiež časť 4.8).
- U pacientov, u ktorých sa vyskytne progredujúca anorexia, asténia a pokles telesnej hmotnosti v pomerne krátkom čase, sa má zvážiť vyhodnotenie celkového stavu lekárom, vrátane funkcie pečene.
- Levodopa/karbidopa môžu spôsobiť falošný pozitívny výsledok, keď sa na skúšku na močové ketóny použije lakmusový papierik a táto reakcia sa nemení zahriatím vzorky moču na bod varu. Použitie metód na báze glukózooxidázy môže vykázať falošné negatívne výsledky na glykozúriu.

Sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antiparkinsoniká: Doteraz sa nevyskytli známky interakcií ktoré by zamedzili súčasnému používaniu štandardných antiparkinsoník a lieku Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada. Entakapón môže vo vysokých dávkach ovplyvniť absorpciu karbidopy. Žiadne interakcie s karbidopou však neboli pozorované v rámci odporúčaného liečebného plánu (200 mg entakapónu až 10-krát denne). Interakcie medzi entakapónom a selegilínom boli vyšetrované v štúdiách s opakovanými dávkami u pacientov s Parkinsonovou chorobou liečených levodopou/inhibítorom DDK a neboli pozorované žiadne interakcie. Denná dávka 10 mg selegilínu nesmie byť prekročená, keď sa selegilín používa s liekom Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada.

Pri súčasnom podávaní nasledovných liečiv a levodopy sa musí postupovať opatrne.

Antihypertenzíva: Symptomatická posturála hypotenzia sa môže objaviť, keď sa levodopa pridá k liečbe pacientov, ktorí už užívajú antihypertenzíva. Môže sa vyžadovať úprava dávky antihypertenzíva.

Antidepresíva: Zriedkavo boli v prípade súčasného používania tricyklických antidepresív a levodopy/karbidopy hlásené reakcie vrátane hypertenzie a dyskinézy. Interakcie medzi entakapónom a imipramínom a medzi entakapónom a moklobemidom boli zisťované v štúdii s jednorazovou dávkou u zdravých pacientov. Neboli pozorované žiadne farmakodynamické interakcie. Významný počet pacientov s Parkinsonovou chorobou bol liečený kombináciou levodopy, karbidopy a entakapónu s

niekoľkými liečivami zahŕňajúcimi inhibítory MAO-A, tricyklické antidepresíva, inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu ako sú desipramín, maprotilín a venlafaxín a lieky, ktoré sú metabolizované COMT (napr. zlúčeniny štruktúrne podobné katecholu, paroxetín). Neboli pozorované žiadne farmakodynamické interakcie. Pri súčasnom používaní týchto liekov a lieku Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada sa však musí postupovať opatrne (pozri časti 4.3 a 4.4).

Iné liečivá: Antagonisty dopamínových receptorov (napr. niektoré antipsychotiká a antiemetiká), fenytoín a papaverín môžu znižovať terapeutické účinky levodopy. Pacienti užívajúci tieto lieky s liekom Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada musia byť pozorne sledovaní pre prípad straty terapeutickej odpovede.

Vzhľadom na afinitu entakapónu k cytochrómu P450 2C9 *in vitro* (pozri časť 5.2) môže Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada potenciálne ovplyvňovať liečivá, ktorých metabolizmus závisí od tohto izoenzýmu, ako je *S*-warfarín. Avšak v interakčnej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi nespôsobil entakapón zmenu hladín *S*-warfarínu v plazme, zatiaľ čo sa hodnota AUC *R*-warfarínu zvýšila v priemere o 18% [CI_{90} 11-26%]. Hodnoty INR sa zvýšili v priemere o 13% [CI_{90} 6-19%]. Preto sa odporúča kontrolovať INR, keď sa Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada začína podávať pacientom užívajúcim warfarín.

Iné formy interakcií: Keďže levodopa súťaží s určitými aminokyselinami, absorpcia lieku Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada môže byť znížená u niektorých pacientov na diéte s vysokým obsahom proteínov.

Levodopa a entakapón môžu so železom v gastrointestinálnom trakte tvoriť cheláty. Preto sa Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada a prípravky s obsahom železa musia užívať s rozdielom aspoň 2-3 hodín (pozri časť 4.8).

In vitro údaje: Entakapón sa viaže na väzobné miesto II ľudského albumínu, na ktoré sa tiež viaže niekoľko iných liečiv vrátane diazepamu a ibuprofénu. Podľa údajov z *in vitro* štúdií sa významné vytesnenie pri terapeutických koncentráciách liečiv neočakáva. Preto sa náznaky takýchto interakcií doteraz neobjavili.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní kombinácie levodopa/karbidopa/entakapón u gravidných žien. Štúdie na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu jednotlivých zlúčenín (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada sa nesmie používať v gravidite, iba ak prínos pre matku preváži nad možnými rizikami pre plod.

Dojčenie
Levodopa sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Existujú dôkazy o tom, že laktácia je počas liečby levodopou potlačená. Karbidopa a entakapón sa vylučovali do materského mlieka zvierat, ale nie je známe, či sa vylučujú do ľudského materského mlieka. Bezpečnosť levodopy, karbidopy alebo entakapónu pre dojča nie je známa. Ženy počas liečby liekom Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada nesmú dojčiť.

Fertilita
V predklinických štúdiách so samotným entakapónom, karbidopou alebo levodopou neboli pozorované žiadne negatívne účinky na fertilitu. Štúdie fertility na zvieratách sa nevykonali s kombináciou entakapónu, karbidopy a levodopy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Levodopa, karbidopa a entakapón spoločne môžu spôsobovať závrat a

symptomatické poruchy rovnováhy. Preto sa pri riadení vozidla a obsluhe strojov musí dbať na opatrnosť.

Pacienti liečení liekom Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada, u ktorých sa objavia ospalosť a/alebo epizódy náhleho upadnutia do spánku, musia byť poučení, aby sa zdržiavali vedenia vozidiel alebo vykonávania aktivít, pri ktorých by znížená bdelosť mohla ich alebo iné osoby vystaviť nebezpečenstvu vážnych úrazov alebo smrti (napr. obsluha strojov), kým tieto opakujúce sa epizódy pominú (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami s levodopou/karbidopou/entakapónom sú dyskinézy, ktoré sa vyskytujú u približne 19% pacientov; gastrointestinálne príznaky vrátane nauzey vyskytujúce sa u približne 15% pacientov a hnačky vyskytujúce sa u približne 12% pacientov; bolesť svalov, muskuloskeletálneho a spojivového tkaniva vyskytujúca sa u približne 12% pacientov; a neškodné červeno-hnedé zafarbenie moču (chromatúria) vyskytujúce sa u približne 10% pacientov. Závažné udalosti gastrointestinálneho krvácania (menej časté) a angioedém (zriedkavé) boli identifikované v klinických štúdiách s levodopou/karbidopou/entakapónom alebo entkaponom v kombinácii s levodopou/DDK inhibítorom. Pri použití levodopy/karbidopy/entakapónu sa môže objaviť závažná hepatitída s prevažne cholestatickým charakterom, rabdomyolýza a neuroleptický malígny syndróm, hoci z údajov klinických štúdií neboli identifikované žiadne prípady.

b. Tabuľka nežiaducich reakcií

Nasledovné nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 1 boli zhromaždené zo spoločných údajov z jedenástich dvojito zaslepených klinických skúšaní zahŕňajúcich 3230 pacientov (1810 liečených s levodopou/karbidopou/entakapónom alebo entakapónom v kombinácii s levodopou/DDK inhibítorom, a 1420 liečených placebom v kombinácii s levodopou/DDK inhibítorom alebo kabergolínom v kombinácii s levodopou/ DDK inhibítorom), a z postmarketingových údajov od uvedenia entakapónu na trh pre kombinované použitie entkaponu s levodopou/DDK inhibítorom.

Nežiaduce reakcie sú zoradené z hľadiska frekvencie, najčastejšie najskôr s použitím nasledovnej konvencie: Veľmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); menej časté (≥1/1 000 až <1/100); zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (z dostupných údajov nemožno odhadnúť, keďže z klinických alebo epidemiologických štúdií nemožno vyvodiť nijaký odhad).

Tabuľka 1. Nežiaduce účinky

Infekcie a nákazy
Veľmi časté: Infekcie močových ciest

Poruchy krvi a lymfatického systému
Časté: Anémia
Menej časté: Trombocytopénia

Poruchy metabolizmu a výživy
Časté: Znížená telesná hmotnosť*, znížená chuť do jedla*

Psychické poruchy
Časté: Depresia, halucinácie, zmätenosť*, abnormálne sny*, úzkosť, nespavosť
Menej časté: Psychóza, agitovanosť*
Neznáme: Samovražedné správanie, syndróm dopamínovej dysregulácie

Poruchy nervového systému

Veľmi časté:	Dyskinéza*
Časté:	Zhoršenie parkinsonizmu (napr. bradykinéza)*, tremor, fenomenón "on and off", dystónia, mentálne poruchy (napr. porucha pamäte, demencia), somnolencia, závrate*, bolesť hlavy
Neznáme:	Neuroleptický malígny syndróm*

Poruchy oka

Časté:	Rozmazané videnie

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté:	Príhody ischemiskej choroby srdca okrem infarktu myokardu (napr. angina pectoris)**, nepravidelný rytmus srdca
Menej časté:	Infarkt myokardu**

Poruchy ciev

Časté:	Ortostatická hypotenzia, hypertenzia
Menej časté:	Gatrointestinálne krvácanie

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté:	Dyspnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté:	Hnačka*, nauzea*
Časté:	Zápcha*, vracanie*, dyspepsia, bolesť brucha a nevoľnosť*, sucho v ústach*
Menej časté:	Kolitída*, dysfágia

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté:	Abnormálne hodnoty pečeňových funkčných testov*
Neznáme:	Hepatitída s prevažne cholestatickými charakterom (pozri časť 4.4)*

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté:	Vyrážky*, hyperhidróza
Menej časté:	Zmena farby okrem zmeny farby moču (napr. koža, nechty, vlasy, pot)*
Zriedkavé:	Angioedém
Neznáme:	Urtikária*

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi časté:	Bolesť svalov, muskuloskeletálneho a spojivového tkaniva*
Časté:	Svalové kŕče, artralgia
Neznáme:	Rabdomyolýza*

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi časté:	Chromatúria*
Menej časté:	Zadržiavanie moču

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté:	Bolesť na hrudi, periférny edém, pády, poruchy chôdze, asténia, únava
Menej časté:	Nevoľnosť

*Nežiaduce reakcie, ktoré sa pripisujú hlavne entkapónu alebo sa vyskytujú častejšie (rozdiel frekvencie výskytu aspoň 1% z údajov klinických skúšaní) s entakapónom ako s levodopou/DDK inhibítorom bez entakapónu. Pozri časť c.

**Výskyt infarktu myokardu a iných príhod ischemickej choroby srdca (0,43% a 1,54%) sú odvodené z analýzy 13 dvojito zaslepených štúdií s 2 082 pacientmi užívajúcimi entakapón s motorickými fluktuáciami na konci účinku dávky lieku.

c. Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré sa pripisujú prevažne entakapónu alebo sa vyskytujú častejšie s entakapónom ako s levodopou/DDK inhibítorom bez entakapónu sú v tabuľke 1 v časti 4.8b označené hviezdičkou. Niektoré z týchto nežiaducich reakcií súvisia so zvýšenou dopamínergnou aktivitou (napr. dyskinéza, nauzea a vracanie) a vyskytujú sa najčastejšie na začiatku liečby. Zníženie dávky levodopy znižuje závažnosť a frekvenciu týchto dopamínergných reakcií.
Je známe, že niekoľko nežiaducich reakcií možno priamo pripísať liečivu entakapón vrátane hnačky a zmeny farby moča na červenohnedú. Entakapón môže tiež v niektorých prípadoch spôsobovať zmenu farby napr. kože, nechtov, vlasov alebo potu. Iné nežiaduce reakcie s hviezdičkou v tabuľke 1 v časti 4.8b sú označené na základe buď vyššej frekvencie ich výskytu (podľa rozdielu frekvencie aspoň 1%) v údajoch z klinických skúšaní s entakapónom v porovnaní s levodopou/DDK, alebo z jednotlivých hlásení o bezpečnosti lieku, ktoré boli prijaté po uvedení entakapónu na trh.

Kŕče sa s levodopou/karbidopou objavili zriedkavo; avšak príčinná súvislosť s liečbou levodopou/karbidopou nebola potvrdená.

Poruchy impulzívnej kontroly: Patologické hranie hazardných hier, zvýšené libido a hypersexualita, kompulzívne míňanie a nakupovanie, hltavé prejedanie sa a kompulzívne prejedanie sa môžu vyskytnúť u pacientov liečených dopamínovými agonistmi a/alebo pri inej dopamínergnej liečbe s obsahom levodopy vrátane lieku Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada (pozri časť 4.4).

Syndróm dopamínovej dysregulácie (DDS) je návyková porucha pozorovaná u niektorých pacientov liečených karbidopou/levodopou. U pacientov s touto poruchou dochádza ku kompulzívnemu zneužívaniu dopamínergných liekov v dávkach vyšších, ako sú dávky primerané na kontrolu motorických príznakov, čo môže mať v niektorých prípadoch za následok závažné dyskinézy (pozri tiež časť 4.4).

Entakapón bol v spojení s levodopou viazaný na výskyt izolovaných prípadov nadmernej ospalosti počas dňa a príhod náhleho upadnutia do spánku.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Vyskytli sa jednotlivé prípady predávkovania, v ktorých boli hlásené najvyššie denné dávky levodopy najmenej 10 000 mg a entakapónu najmenej 40 000 mg. Akútne symptómy a prejavy v týchto prípadoch predávkovania zahŕňali vzrušenie, stav zmätenosti, kómu, bradykardiu, ventrikulárnu tachykardiu, Cheynovo-Stokesovo dýchanie, zmenu farby pokožky, jazyka a očnej spojovky a chromatúriu. Zvládnutie akútneho predávkovania liekom Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada je podobné akútnemu predávkovaniu levodopou. Pyridoxín však na zvrátenie účinkov levodopy/karbidopy/entakapónu neúčinkuje. Odporúča sa hospitalizácia a musia sa uplatniť všeobecné podporné opatrenia s okamžitým výplachom žalúdka a opakovanými dávkami aktívneho uhlia. To môže urýchliť elimináciu entakapónu obzvlášť spomalením jeho absorpcie/opätovnej absorpcie z GI traktu. Musí sa pozorne sledovať primeraná funkčnosť respiračného, obehového a renálneho systému a uplatniť príslušné podporné opatrenia. Musí sa začať s kontrolou EKG a pozorným sledovaním pacienta pre prípad možného vývoja arytmií. Ak sa to vyžaduje, musí sa podať vhodná antiarytmická terapia. Musí sa zvážiť možnosť, že pacient okrem levodopy/karbidopy/entakapónu užil aj iné liečivá. Účinnosť dialýzy v liečbe predávkovania nie je známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsoniká, dopa a deriváty dopy,
ATC kód: N04BA03

Podľa súčasných vedomostí súvisia symptómy Parkinsonovej choroby s depléciou dopamínu v corpus striatum. Dopamín neprestupuje hematoencefalickou bariérou. Levodopa, prekurzor dopamínu, prestupuje hematoencefalickou bariérou a zmierňuje symptómy choroby. Keďže levodopa sa do značnej miery metabolizuje na periférii, len malá časť podanej dávky sa dostane do centrálneho nervového systému, keď sa levodopa podá bez inhibítorov metabolizujúceho enzýmu.

Karbidopa a benserazid sú periférne inhibítory DDK, ktoré tlmia periférny metabolizmus levodopy na dopamín a tak je pre mozog k dispozícii viac levodopy. Keď je rozsah dekarboxylácie levodopy znížený pomocou súčasného podania inhibítora DDK, je možné použiť nižšiu dávku levodopy a výskyt nežiaducich reakcií, ako je nevoľnosť, je znížený.

Inhibíciou dekarboxylázy inhibítorom DDK sa katechol-*O*-metyltransferáza (catechol-*O*-methyltransferase, COMT) stane hlavnou periférnou metabolickou dráhou katalyzujúcou premenu levodopy na 3-O-metyldopu (3-OMD), potenciálne škodlivý metabolit levodopy. Entakapón je reverzibilný, špecifický a prevažne periférne pôsobiaci inhibítor COMT určený na súčasné podávanie s levodopou. Entakapón spomaľuje klírens levodopy z krvného obehu, čo vedie k zvýšeniu hodnôt plochy pod krivkou (AUC) vo farmakokinetickom profile levodopy. V dôsledku toho je klinická odpoveď na každú dávku levodopy vystupňovaná a predĺžená.

Terapeutické účinky levodopy/karbidopy/entakapónu boli preukázané v dvoch dvojito slepých štúdiách III. fázy, v ktorých dostalo 376 pacientov s Parkinsonovou chorobou a kolísaním motorických funkcií na konci dávkovacieho intervalu buď entakapón alebo placebo s každou dávkou levodopy/inhibítora DDK. Hodnoty denného “ON time” (obdobie stavu mobility) s entakapónom a bez neho boli zaznamenané pacientmi v ich domácich denníkoch. V prvej štúdii entakapón zvýšil priemerné hodnoty denného “ON time” o 1 hod 20 min ($CI_{95\%}$ 45 min, 1 h o 56 min) v porovnaní so základnými hodnotami. Toto zodpovedalo 8,3%-nému zvýšeniu rozsahu denného “ON time”. V dôsledku toho bol pokles denného “OFF time” (obdobie stavu zníženej mobility) 24% v skupine s entakapónom a 0% v skupine s placebom. V druhej štúdii sa priemerný rozsah denného “ON time” zvýšil o 4,5% ($CI_{95\%}$ 0,93%, 7,97%) v porovnaní so základnými hodnotami. Toto znamená priemerný nárast 35 min v dennom “ON time”. V súlade s tým poklesne denný “OFF time” o 18% v prípade entakapónu a o 5% v prípade placeba. Pretože účinky tabliet Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada sa zhodujú s účinkami 200 mg tablety entakapónu podanej súčasne s komerčne dostupnými prípravkami karbidopy/levodopy so štandardným uvoľňovaním v príslušných dávkach, sú tieto výsledky taktiež použiteľné pre popísanie účinkov levodopy/karbidopy/entakapónu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecné vlastnosti liečiv

Absorpcia/distribúcia: V absorpcii levodopy, karbidopy a entakapónu sú podstatné inter- a intra-individuálne odchýlky. Obe látky, levodopa a entakapón, sa rýchlo absorbujú a vylučujú. Karbidopa sa absorbuje a vylučuje nepatrne pomalšie v porovnaní s levodopou. Ak sa podáva samostatne bez ostatných dvoch liečiv, je biologická dostupnosť levodopy 15-33%, karbidopy 40-70% a entakapónu 35% po perorálnej dávke 200 mg. Strava bohatá na veľké neutrálne aminokyseliny môže oneskoriť a znížiť absorpciu levodopy. Potrava neovplyvňuje významne absorpciu entakapónu. Distribučný objem levodopy (Vd 0,36–1,6 l/kg) a entakapónu (Vd_{ss} 0,27 l/kg), je pomerne malý, zatiaľ čo pre karbidopu nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Levodopa sa viaže na proteíny plazmy iba v malej miere, asi 10-30%, karbidopa sa viaže približne 36%, kým entakapón sa na proteíny plazmy viaže do značnej miery (asi 98%) - najmä na sérový albumín. Pri terapeutických koncentráciách entakapón nevytesňuje z väzby iné značne viazané liečivá (napr. warfarín, kyselinu salicylovú, fenylbutazón alebo diazepam), ani nie je týmito liečivami pri terapeutických alebo vyšších koncentráciách vo významnej miere vytesnený.

Biotransformácia a eliminácia: Levodopa je rozsiahle metabolizovaná na niekoľko metabolitov: dekarboxylácia dopadekarboxylázou (DDK) a O-metylácia katechol-O-metyltransferázou (COMT) sú najdôležitejšími metabolickými procesmi.

Karbidopa je metabolizovaná na dva hlavné metabolity, ktoré sa vylučujú v moči vo forme glukuronidov a nekonjugovaných zlúčenín. Nezmenená karbidopa predstavuje 30% celkovej exkrécie v moči.

Entakapón sa takmer úplne metabolizuje pred vylučovaním močom (10 až 20%) a žlčou/stolicou (80 až 90%). Hlavnou metabolickou dráhou je glukuronidácia entakapónu a jeho aktívnych metabolitov, cis-izoméru, ktorý predstavuje asi 5% celkového množstva v plazme.

Celkový klírens levodopy je v rozmedzí 0,55–1,38 l/kg/h a entakapónu v rozmedzí 0,70 l/kg/h. Eliminačný polčas ($t_{1/2}$) je 0,6–1,3 hodín pre levodopu, 2-3 hodiny pre karbidopu a 0,4–0,7 hodiny pre entakapón po ich samostatnom podaní.

Kvôli krátkym eliminačným polčasom nenastáva po opakovanom podaní pravá akumulácia levodopy alebo entakapónu.

Údaje z *in vitro* štúdií s použitím ľudských mikrozomálnych preparátov pečene naznačujú, že entakapón inhibuje cytochróm P450 2C9 (IC50 ~ 4 µM). Entakapón vykazoval slabú alebo žiadnu inhibíciu iných typov P450 izoenzýmov (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A a CYP2C19); pozri časť 4.5.

Vlastnosti v závislosti od pacientov

Starší pacienti: Ak sa levodopa podáva bez karbidopy a entakapónu, je jej absorpcia u starších jedincov výraznejšia a eliminácia pomalšia v porovnaní s mladšími jedincami. Avšak po skombinovaní karbidopy a levodopy je absorpcia levodopy podobná medzi staršími a mladšími jedincami, ale AUC hodnoty sú stále 1,5-krát vyššie u starších ľudí, a to kvôli zníženej aktivite DDK a nižšiemu klírens vzhľadom na vek. Nie sú známe významné rozdiely v AUC hodnotách karbidopy alebo entakapónu medzi mladšími (45–64 rokov) staršími jedincami (65–75 rokov).

Pohlavie: Biologická dostupnosť levodopy je významne vyššia u žien ako u mužov. Vo farmakokinetických štúdiách s liekom Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada je biologická dostupnosť levodopy vyššia u žien ako u mužov, najmä kvôli rozdielom v telesnej hmotnosti, kým s karbidopou a entakapónom nie sú známe rozdiely vzhľadom na pohlavie.

Poškodenie pečene: Metabolizmus entakapónu je spomalený u pacientov s miernym až stredným poškodením pečene (stupnica Child-Pugh, trieda A a B) a to vedie k zvýšeniu koncentrácie entakapónu v plazme počas fázy absorpcie a eliminácie (pozri časti 4.2 a 4.3). Neboli hlásené osobitné štúdie farmakokinetiky karbidopy a levodopy u pacientov s poškodením pečene, odporúča sa však, aby sa Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada pacientom s miernym alebo stredným poškodením pečene podávalo s opatrnosťou.

Poškodenie obličiek: Poškodenie obličiek nemá vplyv na farmakokinetiku entakapónu. Neboli hlásené osobitné štúdie farmakokinetiky levodopy a karbidopy u pacientov s poškodením obličiek. Je však možné, že bude nutné zvážiť dlhšie dávkovacie intervaly lieku Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada u pacientov, ktorí dostávajú dialyzačnú liečbu (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje o levodope, karbidope a entakapóne testované samostatne alebo v kombinácii a získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciáluneodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách na toxicitu opakovaných dávok s entakapónom bola pozorovaná anémia, najpravdepodobnejšie kvôli schopnosti entakapónu tvoriť cheláty so železom. Ohľadom reprodukčnej toxicity entakapónu bolo pozorované zníženie hmotnosti plodu a mierne oneskorenie vývoja kostí u králikov vystavených systémovým hladinám v terapeutickom rozpätí. Levodopa a kombinácie karbidopy a levodopy spôsobili viscerálne a skeletálne malformácie králikov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:
kroskarmelóza, sodná soľ
hydroxypropylcelulóza
trehalóza, dihydrát
celulóza, práškovaná
síran sodný, bezvodý
celulóza, mikrokryštalická
stearát horečnatý

Filmová vrstva:
polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný
mastenec
oxid titaničitý (E171)
makrogol
červený oxid železitý (E172)
lecitín (sójový) (E322)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE nádoba na tablety utesnená fóliou a uzatvorená PP skrutkovacím uzáverom.

Veľkosti balenia:
10, 30, 100, 130, 150, 160, 175 a 200 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada 50 mg/12,5 mg/200 mg: 27/0319/14-S
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada 100 mg/25 mg/200 mg: 27/0320/14-S
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada 150 mg/37,5 mg/200 mg: 27/0321/14-S
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Stada 175 mg/43,75 mg/200 mg: 27/0322/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. septembra 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. apríla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2026