SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. **NÁZOV LIEKU**

TADOGLEN 50 mg/12,5 mg/200 mg

TADOGLEN 100 mg/25 mg/200 mg

TADOGLEN 150 mg/37,5 mg/200 mg

filmom obalené tablety

1. **KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá tableta obsahuje 50 mg levodopy, 13,5 mg monohydrátu karbidopy, čo zodpovedá 12,5 mg karbidopy a 200 mg entakapónu.

Každá tableta obsahuje 100 mg levodopy, 27 mg monohydrátu karbidopy, čo zodpovedá 25 mg karbidopy a 200 mg entakapónu.

Každá tableta obsahuje 150 mg levodopy, 40,5 mg monohydrátu karbidopy, čo zodpovedá 37,5 mg karbidopy a 200 mg entakapónu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta TADOGLENU 50 mg/12,5 mg/200 mg obsahuje 0,48 mg sójového lecitínu (E322).

Každá filmom obalená tableta TADOGLENU 100 mg/25 mg/200 mg obsahuje 0,60 mg sójového lecitínu (E322).

Každá filmom obalená tableta TADOGLENU 150 mg/37,5 mg/200 mg obsahuje 0,72 mg sójového lecitínu (E322).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

1. **LIEKOVÁ FORMA**

Filmom obalená tableta

TADOGLEN 50 mg/12,5 mg/200 mg: Hnedočervené, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety, 6,9 mm x 14,2 mm s označením „50“ na jednej strane a „LEC“ na strane druhej.

TADOGLEN 100 mg/25 mg/200 mg: Hnedočervené, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety, 7,2 mm x 15,3 mm s označením „100“ na jednej strane a „LEC“ na strane druhej.

TADOGLEN 150 mg/37,5 mg/200 mg: Hnedočervené, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety, 7,7 mm x 16,2 mm s označením „150“ na jednej strane a „LEC“ na strane druhej.

1. **KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

TADOGLEN je indikovaný 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).

* 1. **Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

Optimálna denná dávka sa musí stanoviť u každého pacienta opatrnou titráciou levodopy. Denná dávka sa musí optimalizovať pokiaľ možno s použitím tabliet s jednou z troch dostupných síl (50 mg/12,5 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg alebo 150 mg/37,5 mg/200 mg levodopy/karbidopy/entakapónu).

Na trhu sú dostupné aj iné lieky, ktoré obsahujú rovnakú kombináciu liečiv, ale v odlišných dávkach.

Pacienti musia byť poučení tak, aby v čase podania dávky užili iba jednu tabletu TADOGLENU. 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 karbidopy vyššou ako 200 mg obmedzená, maximálna odporúčaná denná dávka entakapónu je 2000 mg a preto je maximálna denná dávka 10 tabliet za deň pre sily TADOGLEN 50 mg/12,5 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg. Desať tabliet TADOGLENU 150 mg/37,5 mg/200 mg zodpovedá 375 mg karbidopy za deň.

TADOGLEN zvyčajne užívajú pacienti, ktorí sú aktuálne liečení zodpovedajúcimi dávkami levodopy/inhibítora DDK a entakapónu so štandardným uvoľňovaním.

*Ako uskutočniť prechod na TADOGLEN u pacientov, ktorí užívajú levodopu/inhibítor DDK (karbidopa alebo benserazid) a tablety entakapónu*

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

*b.* Na začiatku liečby TADOGLENOM u pacientov aktuálne liečených dávkami entakapónu a levodopy/karbidopy, ktoré sa nezhodujú s dávkami v tabletách TADOGLENU 50 mg/12,5 mg/200 mg (alebo100 mg/25 mg/200 mg alebo 150 mg/37,5 mg/200 mg) sa dávkovanie TADOGLENU musí opatrne vytitrovať na optimálnu klinickú odpoveď. Na začiatku sa dávkovanie TADOGLENU musí nastaviť tak, aby čo najviac zodpovedalo aktuálne používanej celkovej dennej dávke levodopy.

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

*Ako uskutočniť prechod na TADOGLEN u pacientov, ktorí neužívajú entakapón*

Zahájenie liečby TADOGLENOM je možné 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 TADOGLEN sa neodporúča u pacientov, ktorí trpia dyskinézami, alebo ktorých denné dávky levodopy prevyšujú 800 mg. U takýchto pacientov sa odporúča pred prechodom na TADOGLEN začať liečbu entakapónom ako osobitnú liečbu (tablety entakapónu) a ak je to potrebné upraviť dávku levodopy.

Entakapón stupňuje účinky levodopy. Preto môže byť predovšetkým u pacientov s dyskinézami potrebné znížiť dávku levodopy o 10-30 % počas prvých dní až prvých týždňov po začatí liečby TADOGLENOM. 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 TADOGLENU v rámci odporúčaní pre dávku.

Ak sa vyžaduje podanie nižších dávok levodopy, musí sa znížiť celková denná dávka TADOGLENU, a to znížením frekvencie podávania predĺžením intervalov medzi dávkami alebo znížením sily TADOGLENU počas podania.

Ak sa súbežne s tabletou TADOGLENU podávajú aj iné lieky s obsahom levodopy, musia sa nasledovať odporúčania ohľadom maximálnej dávky.

*Ukončenie liečby TADOGLENOM*

Ak je liečba TADOGLENOM (levodopou/karbidopou/entakapónom) ukončená a pacient je prevedený na liečbu s levodopou/inhibítorom DDK bez podania entakapónu, je potrebné upraviť dávkovanie iných antiparkinsoník, predovšetkým levodopy, aby sa dosiahla dostatočná úroveň kontroly symptómov parkinsonizmu.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť TADOGLENU u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

*Starší pacienti*

U starších pacientov nie sú potrebné žiadne úpravy dávky TADOGLENU.

*Porucha funkcie pečene*

TADOGLEN sa odporúča podávať opatrne pacientom s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Je možné, že bude potrebné znížiť dávku (pozri časť 5.2). Informácie o ťažkej poruche funkcie pečene sú uvedené v časti 4.3.

*Porucha funkcie obličiek*

Porucha funkcie obličiek nemá vplyv na farmakokinetiku entakapónu. Neboli hlásené osobitné štúdie so zameraním na farmakokinetiku levodopy a karbidopy u pacientov s poruchou funkcie obličiek, preto sa má TADOGLEN opatrne podávať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek vrátane tých, ktorí dostávajú dialyzačnú liečbu (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

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

**4.3 Kontraindikácie**

* Precitlivenosť na liečivá, sóju, arašidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
* Ťažká porucha funkcie pečene.
* Glaukóm so zatvoreným uhlom.
* Feochromocytóm.
* Súbežné podávanie TADOGLENU s neselektívnymi inhibítormi monoaminooxidázy (MAO-A a MAO-B) (napr. fenelzínom, tranylcypromínom).
* Súbežné podávanie selektívneho inhibítora MAO-A a selektívneho inhibítora MAO-B (pozri

časť 4.5).

* Predošlá anamnéza neuroleptického malígneho syndrómu (NMS) a/alebo netraumatickej

rabdomyolýzy.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

* TADOGLEN sa neodporúča na liečbu extrapyramidálnych reakcií vyvolaných liekmi.
* Liečba TADOGLENOM 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 infarktu myokardu, ktorí majú pretrvávajúce atriálne uzlové alebo ventrikulárne arytmie; musia byť kardiálne funkcie obzvlášť pozorne sledované v období začiatočných úprav dávky.

* Všetci pacienti liečení TADOGLENOM musia byť pozorne sledovaní pre prípad vývoja mentálnych zmien, depresie so samovražednými tendenciami a iného závažného spoločensky škodlivého správania. Pacienti so psychózami pozorovanými v minulosti alebo súčasnosti sa musia liečiť s opatrnosťou.
* Súbežné podávanie antipsychotík s blokujúcimi účinkami na dopamínové receptory, obzvlášť

antagonistov receptora D2, sa musí vykonávať s obozretnosťou a pacient sa musí pozorne sledovať pre prípad straty antiparkinsonických účinkov alebo zhoršenia parkinsonických príznakov.

* Pacientov s chronickým glaukómom s otvoreným uhlom je možné liečiť TADOGLENOM s opatrnosťou za predpokladu, že je vnútroočný tlak dobre kontrolovaný a pacient je pozorne sledovaný pre prípad zmien vnútroočného tlaku.
* TADOGLEN môže vyvolať ortostatickú hypotenziu. Preto sa TADOGLEN musí podávať opatrne pacientom užívajúcich iné lieky, ktoré môžu spôsobiť ortostatickú hypotenziu.
* Entakapón v súvislosti s levodopou sa spája s výskytom 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 dopamínergické 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 potrebné upraviť, keď sa liečba TADOGLENOM 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 sa musí každé náhle zníženie dávky alebo ukončenie podávania levodopy pozorne sledovať, obzvlášť u pacientov, ktorí dostávajú aj neuroleptiká. NMS, vrátane rabdomyolýzy a hypertermie, je charakterizovaný motorickými symptómami (stuhnutosťou, myoklonusom, chvením), zmenami mentálneho stavu (napr. vzrušením, zmätenosťou, kómou), hypertermiou, poruchou autonomických funkcií (tachykardiou, nestálym tlakom krvi) a zvýšenými hladinami sérovej kreatinínfosfokinázy. 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 kreatinínfosfokinázy bol hlásený v súvislosti s náhlym ukončením podávania antiparkinsoník. V spojení s liečbou entakapónom neboli v kontrolovaných štúdiách, kde bolo podávanie entakapónu náhle ukončené, hlásené NMS ani rabdomyolýza. Od uvedenia entakapónu na trh boli hlásené izolované prípady NMS, zvlášť po náhlom znížení alebo vysadení entakapónu alebo iných súbežne podávaných dopamínergických liekov. Ak sa to považuje za potrebné, náhradu TADOGLENU levodopou a inhibítorom DDK bez entakapónu alebo inej dopamínergickej liečby je treba previesť pomaly a môže byť potrebné zvýšenie dávky levodopy.

* Ak sa vyžaduje celková anestéza, v liečbe TADOGLENOM je možné pokračovať kým je pacientovi dovolené perorálne prijímať tekutiny a lieky. Ak je potrebné liečbu dočasne prerušiť, TADOGLEN možno opäť podať v rovnakej dennej dávke ako pred tým ihneď, ako je možné prijímať lieky perorálne.
* Počas dlhodobej liečby TADOGLENOM sa odporúča pravidelné hodnotenie hepatálnych, hematopoetických, kardiovaskulárnych a renálnych funkcií.
* U pacientov, u ktorých sa vyskytne hnačka, sa odporúča sledovať telesnú hmotnosť, 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 má liek vysadiť a treba zvážiť vhodnú liečbu 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 TADOGLENU, sa môžu vyskytnúť v správaní prejavy porúch impulzívnej kontroly, ktoré zahŕňajú patologické hranie hazardných hier, zvýšené libido, hypersexualitu, kompulzívne míňanie a nakupovanie, záchvatové 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 ani zahriatím vzorky moču na bod varu. Použitie metód na báze glukózooxidázy môže vykázať falošné negatívne výsledky na glykozúriu.
	1. **Liekové a iné interakcie**

Iné antiparkinsoniká

Doteraz sa nevyskytli žiadne známky interakcií, ktoré by zamedzili súbežnému užívaniu štandardných antiparkinsoník s TADOGLENOM. Entakapón môže vo vysokých dávkach ovplyvniť absorpciu karbidopy. Žiadne interakcie s karbidopou sa však v rámci odporúčaného liečebného plánu (200 mg entakapónu až 10-krát denne) nepozorovali. Interakcie medzi entakapónom a selegilínom sa skúmali v štúdiách s opakovanými dávkami u pacientov s Parkinsonovou chorobou liečených levodopou/inhibítorom DDK a nepozorovali sa žiadne interakcie. Keď sa selegilín užíva s TADOGLENOM, denná dávka 10 mg selegilínu sa nesmie prekročiť.

Pri súbežnom podávaní nasledujúcich liečiv a levodopy sa musí postupovať opatrne.

Antihypertenzíva

Ak sa levodopa pridá k liečbe pacientov, ktorí už užívajú antihypertenzíva, môže sa objaviť symptomatická posturálna hypotenzia. Môže byť potrebná úprava dávky antihypertenzíva.

Antidepresíva

Zriedkavo boli v prípade súbežného používania tricyklických antidepresív a levodopy/karbidopy hlásené reakcie, vrátane hypertenzie a dyskinézy. Interakcie medzi entakapónom a imipramínom a medzi entakapónom a moklobemidom sa sledovali v štúdii s jednorazovou dávkou u zdravých dobrovoľníkov. 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 dezipramín, maprotilín a venlafaxín a lieky, ktoré sú metabolizované prostredníctvom KOMT; napr. zlúčeniny štruktúrne podobné katecholu, paroxetín. Neboli pozorované žiadne farmakodynamické interakcie. Pri súbežnom užívaní týchto liekov a TADOGLENU sa však musí postupovať opatrne (pozri časti 4.3 a 4.4).

Iné liečivá

Antagonisti dopamínových receptorov (napr. niektoré antipsychotiká a antiemetiká), fenytoín a papaverín môžu znižovať terapeutický účinok levodopy. Pacienti užívajúci tieto lieky s TADOGLENOM sa musia pozorne sledovať pre prípad straty terapeutickej odpovede.

Kvôli afinite entakapónu k cytochrómu P450 2C9 *in vitro* (pozri časť 5.2) môže TADOGLEN 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 % [IS90 11-26 %]. Hodnoty INR sa zvýšili v priemere o 13 % [IS90 6-19 %]. Preto sa odporúča kontrolovať INR, keď sa TADOGLEN začína podávať pacientom užívajúcim warfarín.

Iné formy interakcií

Keďže levodopa súťaží s určitými aminokyselinami, absorpcia TADOGLENU 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 TADOGLEN 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 aj 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.

* 1. **Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne údaje o používaní kombinácie levodopy/karbidopy/entakapónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu jednotlivých zlúčenín (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. TADOGLEN sa nesmie používať v gravidite, iba ak prospech liečby pre matku preváži nad možným rizikom pre plod.

Dojčenie

Levodopa sa vylučuje do materského mlieka u ľudí. Existujú dôkazy o tom, že je dojčenie počas liečby levodopou potlačené. Karbidopa a entakapón sa vylučovali do materského mlieka u zvierat, ale nie je známe, či sa vylučujú do materského mlieka u ľudí. Bezpečnosť levodopy, karbidopy alebo entakapónu pre dojča nie je známa. Ženy počas liečby TADOGLENOM nesmú dojčiť.

Fertilita

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

* 1. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

TADOGLEN môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Levodopa, karbidopa a entakapón spoločne môžu spôsobovať závrat a symptomatické poruchy rovnováhy. Preto je potrebná opatrnosť pri riadení vozidiel a obsluhe strojov.

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

* 1. **Nežiaduce účinky**

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami levodopy/karbidopy/entakapónu 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 príhody gastrointestinálneho krvácania (menej časté) a angioedém (zriedkavé) boli identifikované v klinických štúdiách s levodopou/karbidopou/entakapónom alebo s entakapónom v kombinácii s levodopou/DDC inhibítorom. Pri použití levodopy/karbidopy/entakapónu sa môže objaviť závažná hepatitída s prevažne cholestatickým charakterom, rabdomyolýz a aneuroleptický malígny syndróm, hoci z údajov klinických štúdií neboli identifikované žiadne prípady.

b. Tabuľka nežiaducich reakcií

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

Nežiaduce reakcie sú zoradené z hľadiska frekvencie, najčastejšie najskôr, s použitím nasledujúcej konvencie: Veľmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); menej časté (≥1/1000 až <1/100); zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1000); veľmi zriedkavé (<1/10 000); neznáme (z dostupných údajov), keďže z klinických skúšaní alebo epidemiologických štúdií sa nedá získať platný odhad.

**Tabuľka 1.** Nežiaduce reakcie

**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, podráždenie\*

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, závraty\*, bolesť hlavy

Neznáme: Neuroleptický malígny syndróm\*

**Poruchy oka**

Časté: Rozmazané videnie

**Poruchy srdca a srdcovej činnosti**

Časté: Príhody ischemickej choroby srdca okrem infarkt myokardu (napr. angína pektoris)\*\*, 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\*, zvracanie\*, 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\*, hyperhydróza

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, atralgia

Neznáme: Rabdomyolýza\*

**Poruchy obličiek a močových ciest**

Veľmi časté: Chromatúria\*

Časté: Infekcie močových ciest

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 entakapónu alebo sa vyskytujú častejšie (rozdiel frekvencie výskytu aspoň 1 % z údajov klinických skúšaní) s entakapónom ako s levodopou/DDC

inhibítorom (pozri časť 4.8c).

\*\*Výskyt infarktu myokardu a iných príhod ischemickej choroby srdca (0,43 % a 1,54 % v uvedenom poradí) sú odvodené z analýzy 13 dvojito zaslepených štúdií s 2082 pacientmi s motorickými fluktuáciami pri poslednej dávke užívajúcimi entakapón.

c. Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré sa pripisujú prevažne entakapónu alebo sa vyskytujú častejšie s entakapónom ako s levodopou/DDC inhibítorom sú v tabuľke 1 v časti 4.8b označené hviezdičkou. Niektoré z týchto nežiaducich reakcií súvisia so zvýšenou dopamínergickou aktivitou (napr. dyskináza, nauzea a zvracanie) a vyskytujú sa najčastejšie na začiatku liečby. Zníženie dávky levodopy znižuje závažnosť a frekvenciu týchto dopaminergických reakcií. Niekoľko nežiaducich reakcií možno priamo pripísať liečivu entakapónu, vrátane hnačky a zmeny farby moču na červeno-hnedú. 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 vyššej frekvencie ich výskytu (podľa rozdielu frekvencie aspoň 1 %) v údajoch z klinických skúšaní s entakapónom v porovnaní s levodopou/DDCI alebo na základe individuálnych hlásení nežiaducich reakcií, ktoré boli hlásené po uvedení entakapónu na trh.

Kŕče sa s levodopou/karbidopou objavili zriedkavo; avšak príčinný vzťah s liečbou levodopou/karbidopou nebol potvrdený.

*Poruchy impulzívnej kontroly*

Patologické hranie hazardných hier, zvýšené libido a hypersexualita, kompulzívne míňanie a nakupovanie, záchvatové prejedanie sa a kompulzívne prejedanie sa môžu vyskytnúť u pacientov liečených dopamínovými agonistami a/alebo pri inej dopamínergickej liečbe s obsahom levodopy, vrátane TADOGLENU (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 je v spojení s levodopou spájaný s výskytom izolovaných prípadov nadmernej ospanlivosti 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

* 1. **Predávkovanie**

Údaje získané po uvedení lieku na trh zahŕňajú ojedinelé prípady predávkovania v ktorých hlásené najvyššie denné dávky levodopy boli aspoň 10 000 mg a entakapónu aspoň 40 000 mg. Akútne príznaky a prejavy v týchto prípadoch predávkovania zahŕňali vzrušenie, stav zmätenosti, kómu, bradykardiu, ventrikulárnu tachykardiu, Cheyneove-Stokesove dýchanie, zmenu farby pokožky, jazyka a očnej spojovky a chromatúriu.

Liečba akútneho predávkovania TADOGLENOM je rovnaká ako pri akútnom predávkovaní levodopou. Avšak, pyridoxín nie je účinný v zvrátení účinkov levodopy/karbidopy/entakapónu. Odporúča sa hospitalizácia a musia sa uplatniť všeobecné podporné opatrenia s okamžitým výplachom žalúdka a opakovaným podávaním aktívneho uhlia. To môže urýchliť elimináciu entakapónu obzvlášť spomalením jeho absorpcie/opätovnej absorpcie z gastrointestinálneho traktu. Primeraná funkčnosť respiračného, obehového a renálneho systému sa musí pozorne sledovať a uplatniť príslušné podporné opatrenia. Musí sa začať s kontrolou EKG a pozorným sledovaním pacienta pre prípad možného vývoja arytmií. Ak sa je to potrebné, musí sa podať náležitá antiarytmická liečba. Musí sa vziať do úvahy aj možnosť, že pacient okrem levodopy/karbidopy/entakapónu užil aj iné liečivá. Účinnosť dialýzy v liečbe predávkovania nie je známa.

1. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**
	1. **Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsoniká, dopa a jej deriváty, 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 ochorenia. 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 súbežného podania inhibítora DDK, je možné použiť nižšiu dávku levodopy a výskyt nežiaducich reakcií, ako je nevoľnosť, sa zníži.

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 súbežné 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 zaslepených 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 (95 % IS 45 min, 1 h o 56 min) v porovnaní s východiskovými 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 % (95 % IS 0,93 %,7,97 %) v porovnaní s východiskovými hodnotami. Toto znamená priemerný nárast 35 min v dennom “ON time”. V súlade s tým bol znížený denný “OFF time” o 18 % v prípade entakapónu a o 5 % v prípade placeba. Pretože účinky tabliet levodopy/karbidopy/entakapónu sa zhodujú s účinkami 200 mg tablety entakapónu podanej súbežne s komerčne dostupnou karbidopou/levodopou so štandardným uvoľňovaním v príslušných dávkach, sú tieto výsledky taktiež použiteľné pre popísanie účinkov levodopy/karbidopy/entakapónu.

* 1. **Farmakokinetické vlastnosti**

Všeobecné vlastnosti liečiv

Absorpcia/distribúcia

V absorpcii levodopy, karbidopy a entakapónu sú podstatné inter- a intraindividuálne rozdiely. 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 (Vdss 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 v 36 %, kým entakapón sa na proteíny plazmy viaže v značnej miere (asi 98 %) - najmä na sérový albumín. Pri terapeutických koncentráciách entakapón nevytesňuje z väzby iné značne viazané liečivá (napr. warfarín, kyselinu salicylovú, fenylbutazón alebo diazepam) a tiež nie je týmito liečivami pri terapeutických alebo vyšších koncentráciách vo významnej miere vytesňovaný.

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 sa metabolizuje 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 (t1/2) 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, jej absorpcia je u starších pacientov výraznejšia a eliminácia pomalšia v porovnaní s mladšími pacientmi. Avšak po skombinovaní karbidopy a levodopy je absorpcia levodopy medzi staršími a mladšími pacientmi podobná, ale AUC hodnoty sú stále 1,5-krát vyššie u starších pacientov, a to kvôli zníženej aktivite DDK a nižšiemu klírensu vzhľadom na vek. Nie sú známe významné rozdiely v AUC hodnotách karbidopy alebo entakapónu medzi mladšími (45 – 64 rokov) a staršími ľuďmi (65 – 75 rokov).

*Pohlavie*

Biologická dostupnosť levodopy je významne vyššia u žien ako u mužov. Vo farmakokinetických štúdiách s levodopou/karbidopou/entakapónom 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.

*Porucha funkcie pečene*

Metabolizmus entakapónu je u pacientov s miernou až strednou poruchou funkcie pečene spomalený (Childova-Pughova stupnica, 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 poruchou funkcie pečene, odporúča sa však, aby sa TADOGLEN pacientom s miernou alebo strednou poruchou funkcie pečene podával s opatrnosťou.

*Porucha funkcie obličiek*

Porucha funkcie obličiek nemá vplyv na farmakokinetiku entakapónu. Neboli hlásené osobitné štúdie farmakokinetiky levodopy a karbidopy u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Je však možné, zvážiť dlhšie dávkovacie intervaly TADOGLENU u pacientov, ktorí dostávajú dialyzačnú liečbu (pozri časť 4.2).

* 1. **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 potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách toxicity s entakapónom po opakovanom podávaní bola pozorovaná anémia, najpravdepodobnejšie kvôli vlastnosti 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 u králikov.

1. **FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**
	1. **Zoznam pomocných látok**

*Jadro tablety:*

kroskarmelóza, sodná soľ

hydroxypropylcelulóza

trehalóza, dihydrát

celulóza, práškovaná

síran sodný, bezvodý

celulóza, mikrokryštalická

stearát horečnatý

*Filmová vrstva:*

polyvinylalkohol

mastenec

oxid titaničitý (E171)

makrogol 3350

červený oxid železitý (E172)

lecitín (sója) (E322)

žltý oxid železitý (E172)

* 1. **Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

* 1. **Čas použiteľnosti**

2 roky.

* 1. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 30 ºC.

* 1. **Druh obalu a obsah balenia**

HDPE fľaša zapečatená PET fóliou a uzatvorená PP detským bezpečnostným uzáverom.

Veľkosti balenia: 10, 30, 100, 130, 175 a 250 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

* 1. **Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

1. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b

140 78 Praha 4

Česká republika

1. **REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

TADOGLEN 50 mg/12,5 mg/200 mg: 27/0155/15-S

TADOGLEN 100 mg/25 mg/200 mg: 27/0156/15-S

TADOGLEN 150 mg/37,5 mg/200 mg: 27/0157/15-S

1. **DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. apríla 2015

1. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2020