

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trigelan 100 mg/25 mg/200 mg potahované tablety

Trigelan 150 mg/37,5 mg/200 mg potahované tablety

Trigelan 200 mg/50 mg/200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje levodopum 100 mg, carbidopum 25 mg (jako carbidopum monohydricum 27 mg) a entacaponum 200 mg.

Jedna potahovaná tableta obsahuje levodopum 150 mg, carbidopum 37,5 mg (jako carbidopum monohydricum 40,48 mg) a entacaponum 200 mg.

Jedna potahovaná tableta obsahuje levodopum 200 mg, carbidopum 50 mg (jako carbidopum monohydricum 54 mg) a entacaponum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta o síle 100 mg levodopum/25 mg carbidopum/200 mg entacaponum obsahuje 139 mg laktosy.

Jedna potahovaná tableta o síle 150 mg levodopum/37,5 mg carbidopum/200 mg entacaponum obsahuje 166 mg laktosy.

Jedna potahovaná tableta o síle 200 mg levodopy/50 mg carbidopum/200 mg entacaponum obsahuje 194 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

100 mg levodopum/25 mg carbidopum/200 mg entacaponum: Hnědočervené, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým "100" na jedné straně a hladké na straně druhé. Velikost: 16,6mm x 7,8 mm.

150 mg levodopum/37,5 mg carbidopum/200 mg entacaponum: Hnědočervené, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým "150" na jedné straně a hladké na straně druhé. Velikost: 14,6mm x 9,7 mm.

200 mg levodopum/50 mg carbidopum/200 mg entacaponum: Tmavě hnědočervené, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým "200" na jedné straně a hladké na straně druhé. Velikost: 17,3mm x 8,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Trigelan je určen k léčbě dospělých pacientů s Parkinsonovou nemocí a motorickými fluktuacemi na konci dávkovacího intervalu („end-of-dose“ fluktuace), které nebylo možno stabilizovat při léčbě kombinací levodopa/inhibitory dopa-dekarboxylázy (DDC).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Optimální denní dávka musí být u každého pacienta určena pečlivou titrací levodopy. Denní dávka by měla být přednostně přizpůsobena použití jedné tablety ze tří možných lékových sil tablet (100 mg/25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg, 200 mg/50 mg/200 mg kombinace levodopa/karbidopa/entakapon).

Pacient má být poučen, aby užíval pouze jednu tabletu přípravku Trigelan při každé dávce. U pacientů, kteří užívají méně než 70-100 mg karbidopy denně, se s větší pravděpodobností objeví nauzea a zvracení. Ačkoliv jsou zkušenosti s celkovou denní dávkou vyšší než 200 mg karbidopy omezené, maximální doporučená denní dávka entakaponu je 2000 mg, a proto je maximální denní dávka 10 tablet denně pro lékové síly přípravku Trigelan 100 mg/25 mg/200 mg a 150 mg/37,5 mg/200 mg. Deset tablet přípravku Trigelan 150 mg/37,5 mg/200 mg odpovídá 375 mg karbidopy denně. Podle této denní dávky karbidopy je maximální doporučená dávka přípravku Trigelan 200 mg/50 mg/200 mg 7 tablet denně.

Přípravek Trigelan má být obvykle podáván pacientům, kteří jsou již léčeni odpovídajícími dávkami kombinace levodopa se standardním uvolňováním/inhibitor DDC a entakaponu.

Jak převést pacienty užívající přípravky s kombinací levodopa/inhibitor DDC (karbidopa nebo benserazid) a tablety s entakaponem na přípravek Trigelan

a. Pacienti, kteří jsou v současné době léčeni entakaponem a kombinací levodopa se standardním uvolňováním/karbidopa v dávkách ekvivalentních silám tablet přípravku Trigelan, mohou být přímo převedeni na odpovídající tablety přípravku Trigelan. Například: pacient užívající jednu tabletu 100 mg/25 mg kombinace levodopa/karbidopa společně s jednou tabletou entakaponu 200 mg čtyřikrát denně může užívat jednu tabletu přípravku Trigelan 100 mg/25 mg/200 mg čtyřikrát denně namísto obvyklé dávky kombinace levodopa/karbidopa a entakaponu.

b. Pokud se přípravkem Trigelan začínají léčit pacienti doposud léčení entakaponem a kombinací levodopa/karbidopa v dávkách, které neodpovídají tabletám přípravku Trigelan 100 mg/25 mg/200 mg (nebo 150 mg/37,5 mg/200 mg nebo 200 mg/50 mg/200 mg), je třeba dávkování přípravku Trigelan pečlivě vytitrovat podle optimální klinické odpovědi. Na počátku je třeba léčbu přípravkem Trigelan nastavit tak, aby odpovídala co nejvíce doposud užívané celkové denní dávce levodopy.

c. Pokud se s přípravkem Trigelan začíná u pacientů, kteří jsou doposud léčeni entakaponem a kombinací levodopa/benserazid se standardním uvolňováním, musí se dávkování kombinace levodopa/benserazid ukončit předchozí noc a následující ráno začít s přípravkem Trigelan. Počáteční dávka přípravku Trigelan musí zajistit stejnou nebo lehce vyšší (5-10%) dávku levodopy.

Jak převést na přípravek Trigelan pacienty, kteří doposud nejsou léčeni entakaponem

Počáteční podávání přípravku Trigelan může být zváženo v odpovídajících dávkách k současné léčbě některých pacientů s Parkinsonovou nemocí a end-of-dose motorickými fluktuacemi, kteří nejsou stabilizováni na současné léčbě kombinací levodopa se standardním uvolňováním/inhibitor DDC. Nicméně se přímý přechod z kombinace levodopa/inhibitor DDC na přípravek Trigelan nedoporučuje u pacientů, kteří mají dyskineze nebo jejichž denní dávka levodopy převyšuje 800 mg. U těchto pacientů je vhodné začít léčbu entakaponem odděleně (entakapon v tabletách) a před přechodem na přípravek Trigelan upravit dávku levodopy, pokud je to nutné.

Entakapon posiluje účinek levodopy. Proto může být nutné v průběhu prvních dní až týdnů po zahájení léčby přípravkem Trigelan snížení dávky levodopy o 10-30%, zvláště u pacientů s dyskinezemi. Denní dávka levodopy může být podle klinického stavu pacienta redukována prodloužením dávkovacích intervalů a/nebo snížením množství levodopy v dávce.

Úprava dávky v průběhu léčby

Pokud je potřeba více levodopy, je třeba v rámci doporučeného dávkování zvážit zvýšenou frekvenci dávek a/nebo použít alternativní síly přípravku Trigelan.

Pokud je potřeba méně levodopy, je třeba celkovou dávku přípravku Trigelan redukovat buď sníženou frekvencí podávání prodloužením času mezi dávkami nebo snížením síly podávaného přípravku Trigelan.

Pokud jsou s tabletami přípravku Trigelan současně užívány jiné přípravky s levodopou, má být dodržována maximální doporučená dávka.

Ukončení léčby přípravkem Trigelan:

Při přerušení léčby přípravkem Trigelan (levodopa/karbidopa/entakapon) a převedení pacienta na léčbu kombinací levodopa/ inhibitor DDC bez entakaponu, je nutné upravit dávkování další antiparkinsonské léčby, zvláště levodopy, aby byla dosažena dostatečná kontrola parkinsonských symptomů.

Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost přípravku Trigelan u dětí do 18 let nebyla ještě stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti: U starších pacientů není vyžadována žádná úprava dávkování přípravku Trigelan.

Porucha funkce jater: U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje podávat přípravek Trigelan s opatrností. Může být nutná redukce dávky (viz bod 5.2). Při těžké poruše funkce jater viz bod 4.3.

Porucha funkce ledvin: Porucha funkce ledvin neovlivňuje farmakokinetiku entakaponu. Nebyly hlášeny žádné konkrétní studie farmakokinetiky levodopy a karbidopy u pacientů s renální insuficiencí, a proto by měl být přípravek Trigelan podáván s opatrností pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin, včetně těch, kteří jsou léčeni dialýzou (viz bod 5.2).

Způsob podání

Tablety se užívají perorálně, s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Jedna tableta obsahuje jednu léčebnou dávku a smí se podávat pouze vcelku.

4.3 Kontraindikace

- ☐ Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- ☐ Těžká porucha funkce jater.
- ☐ Glaukom s úzkým úhlem.
- ☐ Feochromocytom.
- ☐ Současné podávání přípravku Trigelan s neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (MAO-A a MAO-B) (např. fenelzin, tranylcypromin).
- ☐ Současné podávání selektivních inhibitorů MAO-A a MAO-B (viz bod 4.5).
- ☐ Neuroleptický maligní syndrom (NMS) a/nebo netraumatická rhabdomyolýza v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

- Přípravek Trigelan není doporučen k léčbě lékově indukovaných extrapyramidových reakcí. -

- Léčba přípravkem Trigelan by měla být podávána s opatrností pacientům s ischemickou chorobou srdeční, těžkým kardiovaskulárním nebo plicním onemocněním, bronchiálním astmatem, renálním nebo endokrinním onemocněním, vředovou chorobou nebo křečemi v anamnéze.

- U pacientů s anamnézou infarktu myokardu, kteří mají reziduální atriální, nodální nebo ventrikulární arytmie, mají být sledovány kardiální funkce a věnována zvláštní péče v průběhu počátečního nastavování dávky.

-Všichni pacienti léčení přípravkem Trigelan mají být pečlivě sledováni s ohledem na rozvoj duševních změn, depresí se suicidálními tendencemi a jiných závažných antisociálních poruch chování. Psychotičtí pacienti nebo pacienti s psychózou v anamnéze mají být léčení s opatrností.

-Současné podávání antipsychotik schopných blokovat dopaminový receptor, zvláště antagonistů receptoru D2, by mělo být prováděno s opatrností a pacient má být pečlivě sledován s ohledem na možnou ztrátu antiparkinsonského účinku nebo zhoršení parkinsonských symptomů.

-Pacienti s chronickým glaukomem se širokým úhlem mohou být léčení přípravkem Trigelan s opatrností za předpokladu, že je dobře regulován nitrooční tlak a pacient je pečlivě sledován s ohledem na možné změny nitroočního tlaku.

- Přípravek Trigelan může vyvolat ortostatickou hypotenzi. Proto přípravek Trigelan má být podáván s opatrností pacientům, kteří užívají jiné léčivé přípravky, které mohou způsobit ortostatickou hypotenzi.

-Entakapon ve spojení s levodopou byl u pacientů s Parkinsonovou nemocí spojován se somnolencí a epizodami náhlého nástupu spánku, a proto je třeba dbát zvláštní opatrnosti při řízení nebo obsluze strojů (viz bod 4.7).

-U pacientů užívajících entakapon a dopaminové agonisty (jako např. bromokriptin), selegilin nebo amantadin byly v klinických studiích častější dopaminergní nežádoucí účinky, jako je dyskineze, ve srovnání s těmi, kteří s touto kombinací užívali placebo. U pacientů, kteří dosud nejsou léčeni entakaponem, může být potřeba v případě substituce přípravkem Trigelan upravit dávky dalších antiparkinsonik.

-U pacientů s Parkinsonovou nemocí byla vzácně pozorována sekundární rhabdomyolýza při těžkých dyskinezích nebo neuroleptický maligní syndrom (NMS). Proto má být každá náhlá redukce nebo ukončení dávky levodopy pečlivě sledována, zvláště u pacientů, kteří současně užívají neuroleptika. NMS, včetně rhabdomyolýzy a hypertermie, je charakterizován motorickými symptomy (rigidita, myoklonus, tremor), změnami duševního stavu (např. agitovanost, zmatenost, kóma), hypertermií, autonomními poruchami (tachykardie, nestabilní krevní tlak) a zvýšenou hladinou sérové kreatininfosfokinázy. V ojedinělých případech mohou být patrné pouze některé z těchto symptomů a/nebo nálezů. Pro patřičné zvládnutí NMS je důležitá včasná diagnóza. Po náhlém vysazení antiparkinsonik byl hlášen syndrom připomínající neuroleptický maligní syndrom, zahrnující svalovou rigiditu, zvýšení tělesné teploty, duševní změny a zvýšení sérové kreatininfosfokinázy. Ani NMS ani rhabdomyolýza nebyla hlášena ve spojení s léčbou entakaponem v kontrolovaných klinických studiích, ve kterých bylo podávání entakaponu náhle ukončeno. Od uvedení entakaponu na trh byly hlášeny izolované případy NMS, zvláště po náhlém snížení dávky nebo vysazení entakaponu a dalších současně podávaných dopaminergních léčivých přípravků. Pokud to bude nezbytné, má být náhrada přípravku Trigelan levodopou a inhibitelem DDC bez entakaponu či jiná dopaminergní léčba provedena pomalu, přičemž může být nezbytné zvýšení dávky levodopy.

-Pokud je nutná celková anestezie, léčba přípravkem Trigelan může pokračovat, dokud je pacientovi umožněno přijímat tekutiny a léčivé přípravky perorálně. Pokud musí být terapie přechodně ukončena, léčba přípravkem Trigelan může být obnovena ve stejných dávkách jako dříve, jakmile bude možné přijímat perorální léčivé přípravky.

-Při dlouhodobé léčbě přípravkem Trigelan se doporučuje pravidelné hodnocení jaterních, hematopoetických, kardiovaskulárních a renálních funkcí.

-Pokud pacienti trpí průjmem, doporučuje se sledovat jejich tělesnou hmotnost, aby se zabránilo případnému nadměrnému snížení tělesné hmotnosti. Protrahovaný nebo přetrvávající průjem, objevující se během užívání entakaponu, může být příznakem kolitidy. V případě protrahovaného nebo přetrvávajícího průjmu je třeba lék vysadit a zvážit příslušnou léčbu a vyšetření.

-Pacienti by měli být pravidelně monitorováni z důvodu možnosti rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich ošetřovatelé by měli být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo dopaminergními přípravky obsahujícími levodopu včetně přípravku Trigelan se mohou rozvinout symptomy impulzivních poruch včetně patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nakupování, záchvatovitého a nutkavého přejídání. Pokud se tyto příznaky objeví, doporučuje se léčbu přehodnotit.

- Dopaminový dysregulační syndrom (DDS) je návyková porucha, která u některých pacientů léčených kombinací karbidopa/levodopa vede k nadměrnému užívání přípravku. Před zahájením

lěčby mají být pacienti a jejich ošetřovatelé upozorněni na potenciální riziko vzniku DDS (viz také bod 4.8).

-U pacientů s progresivní anorexií, astenií a úbytkem tělesné hmotnosti v relativně krátké době je nutno zvážit všeobecné lékařské vyšetření včetně vyšetření jaterních funkcí.

-Kombinace levodopa/karbidopa může způsobit falešně pozitivní výsledky testu s diagnostickými proužky na přítomnost ketolátů v moči a tato reakce se nezmění převařením vzorku moči. Použití metody založené na glukózové oxidáze může vést k falešně negativním výsledkům u glykosurie.

- Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Další antiparkinsonika: Dosud nebyly zaznamenány žádné známky interakce, které by vylučovaly současné užívání běžných antiparkinsonik spolu s léčbou přípravkem Trigelan. Entakapon ve vysokých dávkách může ovlivnit absorpci karbidopy. Nicméně u doporučených léčebných schémat (200 mg entakaponu až 10x denně) nebyly pozorovány žádné interakce s karbidopou. Interakce mezi entakaponem a selegilinem byly zkoumány ve studiích s opakovanými dávkami u pacientů s Parkinsonovou nemocí léčených kombinací levodopa/inhibitor DDC a nebyly pozorovány žádné interakce. Denní dávka selegilinu užívaného spolu s přípravkem Trigelan nemá přesáhnout 10 mg.

Pokud je některá z následujících léčivých látek podávána spolu s levodopou, je nutná opatrnost.

Antihypertenziva: Pokud je k léčbě přidána levodopa, může se u pacientů, kteří již užívají antihypertenziva, objevit symptomatická ortostatická hypotenze. To může vyžadovat úpravu dávky antihypertenziva.

Antidepresiva: Vzácně byly při současném užívání tricyklických antidepresiv a levodopy/karbidopy hlášeny reakce zahrnující hypertenzi a dyskineze. Interakce mezi entakaponem a imipraminem a mezi entakaponem a moklobemidem byly studovány u zdravých dobrovolníků ve studiích s jednotlivými dávkami. Nebyly pozorovány žádné farmakodynamické interakce. Signifikantní počet pacientů s Parkinsonovou nemocí byl léčen kombinací levodopy, karbidopy a entakaponu spolu s několika různými léčivými látkami, jako inhibitory MAO-A, tricyklickými antidepresivy, inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu jako desipramin, maprotilin a venlafaxin a léčivými přípravky, které jsou metabolizovány prostřednictvím COMT (např. sloučeniny se strukturou katecholu, paroxetin). Nebyly pozorovány žádné farmakodynamické interakce. Nicméně pozornost má být věnována, pokud jsou tyto léčivé přípravky užívány současně s přípravkem Trigelan (viz body 4.3 a 4.4).

Další léčivé látky: Antagonisté dopaminového receptoru (např. některá antipsychotika a antiemetika), fenytoin a papaverin mohou redukovat léčebný účinek levodopy. Pacienti užívající tyto léčivé látky spolu s přípravkem Trigelan mají být pečlivě sledováni s ohledem na možnou ztrátu terapeutické odpovědi.

Z důvodu afinity entakaponu k cytochromu P450 2C9 *in vitro* (viz bod 5.2), může přípravek Trigelan potenciálně interferovat s léčivými látkami, jako je například S-warfarin, jejichž metabolismus je závislý na tomto izoenzymu. Entakapon nicméně neovlivňoval v interakčních studiích na zdravých dobrovolnících plazmatické hladiny S-warfarinu, zatímco AUC R-warfarinu se zvýšila v průměru o 18% [CI₉₀ 11-26%]. Hodnoty INR se zvýšily v průměru o 13% [CI₉₀ 6-

19%]. Proto se při počátku léčby přípravkem Trigelan u pacientů užívajících warfarin doporučuje kontrola INR.

Další možné interakce: Protože si levodopa konkuruje s určitými aminokyselinami, může být absorpce přípravku Trigelan porušena u některých pacientů s dietou s vysokým obsahem proteinů.

Levodopa a entakapon mohou v trávicím traktu tvořit cheláty s železem. Proto by přípravek Trigelan a přípravky obsahující železo měly být užívány v odstupu alespoň 2-3 hodin (viz bod 4.8).

Údaje in vitro: Entakapon se váže na vazebné místo II lidského albuminu, které také váže některé další léčivé látky, včetně diazepamu a ibuprofenu. Na základě *in vitro* studií se neočekává signifikantní posun terapeutických koncentrací těchto léčivých látek. Proto dosud nebyly žádné zmínky o podobných interakcích popsány.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání kombinace levodopa/karbidopa/entakapon těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu jednotlivých složek (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Trigelan nemá být během těhotenství podáván, pokud výhody z této léčby plynoucí pro matku nepřevažují nad možnými riziky pro plod.

Kojení

Levodopa je vylučována do lidského mateřského mléka. Je prokázáno, že v průběhu léčby levodopou je potlačeno kojení. Karbidopa a entakapon byly u zvířat vylučovány do mateřského mléka, ale není známo, zda jsou vylučovány do lidského mateřského mléka. Bezpečnost levodopy, karbidopy nebo entakaponu u kojenců není známa. Ženy by v průběhu léčby přípravkem Trigelan neměly kojit.

Fertilita

V předklinických studiích se samotným entakaponem, karbidopou nebo levodopou nebyly pozorovány žádné negativní účinky na fertilitu. Studie fertility na zvířatech nebyly provedeny s kombinací entakaponu, karbidopy a levodopy.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Trigelan může mít významný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Levodopa, karbidopa a entakapon mohou společně způsobit závratě a symptomatickou ortostatickou hypotenzi. Proto by se při řízení nebo obsluze strojů mělo dbát zvláštní opatrnosti.

Pacienti, u kterých se při léčbě přípravkem Trigelan vyskytuje somnolence a/nebo epizody náhlého nástupu spánku, musí být poučeni, aby se do vymizení těchto opakovaných epizod vyhnuli řízení a vykonávání aktivit, při kterých by jim nebo ostatním jejich snížená pozornost mohla přivodit těžký úraz nebo smrt (např. při obsluze strojů) (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

a. Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky přípravku Trigelan jsou dyskineze, které se objevují přibližně u 19% pacientů, gastrointestinální symptomy včetně nauzey a průjmu, které se objevují přibližně u

15% a 12% pacientů, bolesti svalů, muskuloskeletální bolesti a bolesti pojivové tkáně, které se objevují přibližně u 12% pacientů a neškodné červenohnědé zbarvení moče (chromaturie), které se objevuje přibližně u 10% léčených. V klinických studiích s přípravkem Trigelan nebo entakaponem v kombinaci s levodopou/DDC inhibitory byly zaznamenány závažné příhody krvácení do gastrointestinálního traktu (méně časté) a angioedém (vzácné). V souvislosti s přípravkem Trigelan se může vyskytnout hepatitida se závažným průběhem a převážně cholestatickými znaky, rhabdomyolýza a neuroleptický maligní syndrom; v údajích z klinických studií však nebyl žádný takový případ identifikován.

b. Přehled nežádoucích účinků v tabulkové formě

Následující nežádoucí účinky uvedené v Tabulce 1 byly shromážděny jak z dat jedenácti dvojitě zaslepených klinických studií s 3230 pacienty (1810 nemocných bylo léčeno přípravkem Trigelan nebo entakaponem v kombinaci s levodopou/DDC inhibitorem a 1420 pacientů bylo léčeno placebem v kombinaci s levodopou/DDC inhibitorem nebo kabergolinem v kombinaci s levodopou/DDC inhibitorem), tak z údajů získaných během postmarketingového sledování od uvedení entakaponu na trh pro kombinované použití s levodopou/DDC inhibitory.

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány na základě četnosti výskytu podle následující konvence (jako první v pořadí jsou uvedeny nežádoucí účinky s nejčastější frekvencí): velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit – z klinických studií ani z epidemiologických studií nelze odvodit žádné spolehlivé odhady).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: Anémie

Méně časté: Trombocytopenie

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: Pokles tělesné hmotnosti*, snížení chuti k jídlu*

Psychiatrické poruchy

Časté: Deprese, halucinace, stav zmatenosti*, abnormální sny*, úzkosti, nespavost

Méně časté: Psychóza, agitovanost*

Není známo: Sebevražedné chování, dopaminový dysregulační syndrom

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Dyskineze*

Časté: Zhoršení parkinsonismu (např. bradykineze)*, tremor, fenomén „on-off“, dystonie, duševní poruchy (např. poruchy paměti, demence), somnolence, závratě*, bolest hlavy

Není známo: Neuroleptický maligní syndrom*

Poruchy oka

Časté: Rozmazané vidění

Srdeční poruchy

Časté: Projevy ischemické choroby srdeční jiné než infarkt myokardu (např. angina pectoris)**, nepravidelný srdeční rytmus

Méně časté: Infarkt myokardu**

Cévní poruchy:

Časté: Ortostatická hypotenze, hypertenze

Méně časté: Krvácení do gastrointestinálního traktu

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: Dyspnoe

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Průjem*, nauzea*

Časté: Zácpa*, zvracení*, dyspepsie, bolest břicha a břišní diskomfort*, sucho v ústech*

Méně časté: Kolitida*, dysfagie

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: Abnormální jaterní testy*

Není známo: Hepatitida převážně se znaky cholestázy (viz bod 4.4)*

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: Vyrážka*, hyperhidróza

Méně časté: Zbarvení jiných tkání či tekutin než moči (např. kůže, nehtů, vlasů, potu)*

Vzácné: Angioedém

Není známo: Kopřivka*

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi časté: Bolest svalů, bolest muskuloskeletální a pojivové tkáně*

Časté: Svalové spasmy, artralgie

Není známo: Rhabdomyolýza*

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi časté: Chromaturie*

Časté: Infekce močových cest

Méně časté: Retence moči

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: Bolest na hrudi, periferní edém, pády, poruchy chůze, astenie, únava

Méně časté: Malátnost

*Nežádoucí účinky, které lze přisoudit především entakaponu nebo které jsou čtenější (podle rozdílu frekvence nejméně o 1% v údajích z klinických studií) u entakaponu než u samotné kombinace levodopa/DDC inhibitor. Viz část c.

**Četnosti incidence infarktu myokardu (0,43%) a jiných projevů ischemické choroby srdeční (1,54%) jsou získány z analýzy 13 dvojité zaslepených studií s 2082 pacienty na entakaponu trpícími motorickými fluktuacemi na konci dávkovacího intervalu (end-of-dose).

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které lze přisoudit především entakaponu nebo které jsou častější u entakaponu než u samotné kombinace levodopa/DDC inhibitor, jsou v Tabulce 1, bodu 4.8b, označeny hvězdičkou. Některé z těchto nežádoucích účinků souvisí se zvýšenou dopaminergní aktivitou (např. dyskineze, nauzea a zvracení) a objevují se především na začátku léčby. Snížení dávky levodopy vede ke snížení intenzity a frekvence těchto dopaminergních účinků. Je známo, že několik nežádoucích účinků přímo souvisí s léčivou látkou entakapon, včetně průjmu a červenohnědého zbarvení moče. V některých případech může entakapon také způsobit zbarvení kůže, nehtů, vlasů a potu. Ostatní nežádoucí účinky s hvězdičkou v Tabulce 1, bodu 4.8b, jsou takto označené buďto na základě jejich čtenějšího výskytu u entakaponu než u samotné kombinace levodopa/DDCI v klinických studiích (s rozdílem frekvence o nejméně 1 %), nebo na základě individuálních bezpečnostních hlášení obdržných po uvedení entakaponu na trh.

Ve spojení s kombinací levodopa/karbidopa se vzácně objevily konvulze, nicméně kauzální vztah k léčbě kombinací levodopa/karbidopa nebyl prokázán.

Impulzivní poruchy: U pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo dopaminergními přípravky obsahujícími levodopu včetně přípravku Trigelan se mohou rozvinout symptomy jako patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé utrácení nebo nakupování a záchvatovité a nutkavé přejídání (viz bod 4.4).

Dopaminový dysregulační syndrom (DDS) je návyková porucha pozorovaná u některých pacientů léčených kombinací karbidopa/levodopa. Dotčení pacienti vykazují kompulzivní vzorec zneužívání dopaminergních léků nadměrným užíváním dávek neadekvátních pro kontrolu motorických symptomů, které mohou v některých případech vést k závažné dyskinezi (viz také bod 4.4).

Entakapon v kombinaci s levodopou byl spojován s izolovanými případy excesivní somnolence během dne a epizodami náhlého nástupu spánku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Postmarketingové údaje zahrnují izolované případy předávkování, při kterých byly hlášené nejvyšší denní dávky levodopy minimálně 10 000 mg a entakaponu minimálně 40 000 mg. Mezi akutní příznaky a známky v těchto případech patří agitovanost, stav zmatenosti, kóma, bradykardie, ventrikulární tachykardie, Cheyne-Stokesovo dýchání, změna barvy pokožky, jazyka a spojivek a chromaturie. Zvládnutí akutního předávkování při léčbě přípravkem Trigelan je podobné, jako při akutním předávkování levodopou. Pyridoxin však není účinný pro zrušení působení přípravku Trigelan.

Doporučuje se hospitalizace a celková podpůrná opatření mají být použita spolu s neprodlenou laváží žaludku a opakovaným podáním živočišného uhlí po celou dobu. To může uspíšit vyloučení entakaponu zvláště snížením jeho absorpce/reabsorpce z GIT. Měly by být pečlivě sledovány respirační, oběhové a renální funkce a použita příslušná podpůrná opatření. Má být započata monitorace EKG a pacient pečlivě sledován pro možný rozvoj arytmií. Pokud je potřeba, má být podána vhodná antiarytmická terapie. V úvahu by také měla být vzata možnost, že pacient užil spolu s přípravkem Trigelan ještě další léčivé látky. Význam dialýzy při léčbě předávkování není znám.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsonika, dopa a její deriváty,

ATC kód: N04BA03

Podle současných znalostí jsou symptomy Parkinsonovy nemoci spojeny s deplecí dopaminu v corpus striatum. Dopamin nepřestupuje hematoencefalickou bariéru. Levodopa, prekurzor dopaminu, hematoencefalickou bariéru přestupuje a zmírňuje příznaky nemoci. Pouze malá část podané dávky levodopy, pokud je podána bez inhibitorů metabolických enzymů, dosahuje centrálního nervového systému, protože je extenzivně metabolizována na periférii.

Karbidopa a benserazid jsou periferní inhibitory DDC, které redukují periferní metabolismus levodopy na dopamin, a proto je více levodopy dostupné mozku. Pokud je redukována dekarboxylace levodopy současným podáním inhibitoru DDC, může být použita nižší dávka levodopy a je redukován výskyt nežádoucích účinků jako nauzea.

Při inhibici dekarboxylázy inhibitorem DDC se katechol-O-methyltransferáza (COMT) stává hlavní periferní metabolickou cestou katalyzující konverzi levodopy na 3-O-methyldopu (3-OMD), potenciálně škodlivý metabolit levodopy. Entakapon je reverzibilní, specifický a zejména periferně účinný inhibitor COMT určený k souběžnému podání s levodopou. Entakapon zpomaluje clearance levodopy z krevního oběhu, což vede ke zvýšení plochy pod křivkou (area under the curve, AUC) ve farmakokinetickém profilu levodopy. Klinická odpověď na každou

dávku levodopy je pak následně zvýšena a prodloužena.

Důkaz terapeutického efektu přípravku Trigelan je založen na dvou dvojitě zaslepených studiích fáze III, ve kterých 376 pacientů s Parkinsonovou nemocí s end- of-dose motorickými fluktuacemi užívalo entakapon nebo placebo s jednotlivou dávkou kombinace levodopa/inhibitor DDC. Pacienti do deníku zaznamenávali denní ON-periody s nebo bez entakaponu. V první studii entakapon zvýšil průměrnou ON-periodu proti počátku o 1 h 20 min (CI 95% 45 min, 1 h 56 min). To korespondovalo s 8,3% proporčním zvýšením denní ON-periody. Tomu odpovídal pokles denní OFF-periody o 24% ve skupině s entakaponem a 0% v placebové skupině. Ve druhé studii byl průměrný podíl ON-periody zvýšen o 4,5 % (CI 95% 0,93%, 7,97%) proti počátku. To se projevilo v průměrném zvýšení denní ON-periody o 35 min. Tomu odpovídal pokles denní OFF-periody o 18% u entakaponu a o 5% u placeba. Protože je účinek tablet přípravku Trigelan rovnocenný účinku tablet entakaponu 200 mg podávaných současně s komerčně dostupnými přípravky s kombinací karbidopa/levodopa se standardním uvolňováním v odpovídajících dávkách, jsou tyto výsledky aplikovatelné také k popisu účinku přípravku Trigelan.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná charakteristika léčivých látek

Absorpce/distribuce: Existují značné inter- a intraindividuální rozdíly v absorpci levodopy, karbidopy a entakaponu. Jak levodopa, tak entakapon jsou rychle vstřebávány a eliminovány. Karbidopa je ve srovnání s levodopou absorbována a eliminována o něco pomaleji.

Biologická dostupnost levodopy, pokud je podána odděleně od obou zbývajících látek, je 15 –33 %, u karbidopy 40 –70 % a u entakaponu 35 % po 200mg perorální dávce. Potrava bohatá na velké neutrální aminokyseliny může zpozdit a redukovat absorpci levodopy. Jídlo významně neovlivňuje absorpci entakaponu. Distribuční objem jak levodopy (V_d 0,36 – 1,6 l/kg), tak entakaponu (V_{dss} 0,27 l/kg) je mírně menší, data pro karbidopu nejsou dostupná.

Levodopa je vázána na plazmatické proteiny pouze v menším rozsahu okolo 10-30 % a karbidopa je vázána přibližně v 36 %, zatímco entakapon je značně vázán na plazmatické proteiny (okolo 98 %), zvláště na sérový albumin. V terapeutických koncentracích entakapon nevytěsňuje jiné, výrazně se vážící léčivé látky (např. warfarin, kyselina salicylová, fenylobutazon nebo diazepam), a není ani významnou měrou vytěsňován kteroukoliv z těchto látek v terapeutických nebo vyšších koncentracích.

Biotransformace a eliminace: Levodopa je významně metabolizována na různé metabolity, přičemž dekarboxylace dopa-dekarboxylázou (DDC) a O-methylace katechol-O-methyltransferázou (COMT) jsou nejdůležitějšími cestami.

Karbidopa je metabolizována na dva hlavní metabolity, které jsou vylučovány močí jako glukuronidy a nekonjugované složky. Nezměněná karbidopa představuje 30 % z celkové močové exkrece.

Entakapon je před vyloučením močí (10 – 20 %) a žlučí/stolicí (80 – 90 %) téměř úplně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou je glukuronidace entakaponu a jeho aktivní metabolit, cis-izomer, představuje přibližně 5 % celkového plazmatického množství.

Celková clearance levodopy je v rozmezí 0,55 – 1,38 l/kg/h a entakaponu v rozmezí 0,70 l/kg/h. Eliminační poločas ($t_{1/2}$) levodopy je 0,6 – 1,3 hodiny, karbidopy 2 -3 hodiny a entakaponu 0,4 – 0,7 hodiny, pokud jsou podány odděleně.

V důsledku krátkých eliminačních poločasů se neobjevuje při opakovaném podání skutečná akumulace levodopy nebo entakaponu.

Údaje z in vitro studií využívající lidské jaterní mikrozomální preparáty naznačují, že entakapon inhibuje cytochrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu\text{mol}$). Entakapon vykazuje malou nebo žádnou inhibici dalších typů izoenzymů P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A a CYP2C19), viz bod 4.5.

Charakteristika u pacientů

Starší pacienti: Při podání bez karbidopy a entakaponu je absorpce levodopy u starších pacientů větší a eliminace pomalejší než u mladých osob. Při kombinaci karbidopy s levodopou je však absorpce levodopy srovnatelná mezi staršími a mladými osobami, ale AUC je přesto 1,5krát vyšší u starších pacientů v důsledku snížené aktivity DDC a nižší clearance v souvislosti s věkem. Neexistují významné rozdíly AUC karbidopy nebo entakaponu mezi mladšími (45 – 64 let) a staršími osobami (65 – 75 let).

Pohlaví: Biologická dostupnost levodopy je významně vyšší u žen než u mužů. Ve farmakokinetických studiích s přípravkem Trigelan je biologická dostupnost levodopy vyšší u žen než u mužů, zejména v důsledku rozdílu tělesné hmotnosti, naproti tomu nejsou mezi pohlavími rozdíly u karbidopy a entakaponu.

Porucha funkce jater: Metabolismus entakaponu je pomalejší u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy A a B), což vede ke zvýšení plazmatických koncentrací entakaponu v absorpční i eliminační fázi (viz body 4.2 a 4.3). Nejsou hlášeny detailní farmakokinetické studie s karbidopou a levodopou u pacientů s poruchou funkce jater, nicméně u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater by přípravek Trigelan měl být podáván s obezřetností.

Porucha funkce ledvin: Porucha funkce ledvin neovlivňuje farmakokinetiku entakaponu. Nejsou hlášeny žádné podrobné studie o farmakokinetice levodopy a karbidopy u pacientů s poruchou funkce ledvin. Nicméně by mělo být zváženo prodloužení dávkovacích intervalů přípravku Trigelan u pacientů, kteří podstupují dialýzu (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje založené na konvenčních farmakologických studiích bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicitě a hodnocení kancerogenního potenciálu levodopy, karbidopy a entakaponu, pokud byly testovány samostatně nebo v kombinacích, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích toxicity po opakovaném podání entakaponu byla pozorována anémie, nejpravděpodobněji v důsledku schopnosti entakaponu tvořit cheláty s železem. Ve vztahu k reprodukční toxicitě entakaponu byla pozorována snížená fetální hmotnost a lehce zpožděný vývoj kostí u králíků při systémovém podávání dávek v terapeutickém rozmezí. Jak levodopa, tak kombinace karbidopy a levodopy způsobily u králíků viscerální a skeletální malformace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

sodná sůl kroskarmelosy E468

magnesium-stearát E470b

mikrokrytalická celulóza E460

poloxamer 188

hypromelosa E463

monohydrát laktosy

Potahová vrstva tablety:

100 mg/25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg

hypromelosa 2910

oxid titaničitý (E171)

glycerol 85% (E422)

červený oxid železitý (E172)

žlutý oxid železitý (E172)

magnesium-stearát E470b

polysorbát 80 E433

hypromelosa E463

200 mg/50 mg/200 mg

hypromelosa 2910

oxid titaničitý (E171)

glycerol 85% E422

červený oxid železitý (E172)

magnesium-stearát E470b

polysorbát 80 E433

hypromelosa E463

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

Pouze u lahviček: Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 3 měsíce

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Pouze blistry: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Pouze lahvičky: Uchovávejte v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička uzavřená hliníkovým těsnícím víčkem a s volnou nádobkou se

silikagelem uvnitř lahvičky

Blistr (Al-Al)

Velikost balení:

30 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L.Pharma GmbH
Schlossplatz 1
A-8502 Lannach
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Trigelan 100 mg/25 mg/200 mg: 27/023/16-C

Trigelan 150 mg/37,5 mg/200 mg: 27/024/16-C

Trigelan 200 mg/50 mg/200 mg: 27/025/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

27.1.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 11. 2019