

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tadoglen, 50 mg+12,5 mg+200 mg, tabletki powlekane  
Tadoglen, 100 mg+25 mg+200 mg, tabletki powlekane  
Tadoglen, 150 mg+37,5 mg+200 mg, tabletki powlekane  
Tadoglen, 200 mg+50 mg+200 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 50 mg lewodopy, 13,5 mg karbidopy jednowodnej, co odpowiada 12,5 mg karbidopy i 200 mg entakaponu.

Każda tabletki zawiera 100 mg lewodopy, 27 mg karbidopy jednowodnej, co odpowiada 25 mg karbidopy i 200 mg entakaponu.

Każda tabletki zawiera 150 mg lewodopy, 40,5 mg karbidopy jednowodnej, co odpowiada 37,5 mg karbidopy i 200 mg entakaponu.

Każda tabletki zawiera 200 mg lewodopy, 54 mg karbidopy jednowodnej, co odpowiada 50 mg karbidopy i 200 mg entakaponu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 0,48 mg lecytyny sojowej (E 322).

Każda tabletki powlekana zawiera 0,60 mg lecytyny sojowej (E 322).

Każda tabletki powlekana zawiera 0,72 mg lecytyny sojowej (E 322).

Każda tabletki powlekana zawiera 0,83 mg lecytyny sojowej (E 322).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tadoglen, 50 mg+12,5 mg+200 mg: Brązowawo-czerwone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 6,9 x 14,2 mm, z liczbą „50” po jednej stronie i oznaczeniem „LEC” po drugiej stronie.

Tadoglen, 100 mg+25 mg+200 mg: Brązowawo-czerwone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 7,2 x 15,3 mm z liczbą „100” po jednej stronie i oznaczeniem „LEC” po drugiej stronie.

Tadoglen, 150 mg+37,5 mg+200 mg: Brązowawo-czerwone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 7,7 x 16,2 mm, z liczbą „150” po jednej stronie i oznaczeniem „LEC” po drugiej stronie.

Tadoglen, 200 mg+50 mg+200 mg: Brązowawo-czerwone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 8,2 x 17,2 mm z liczbą „200” po jednej stronie i oznaczeniem „LEC” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Tadoglen wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje motoryczne końca dawki, których nie można ustabilizować leczeniem lewodopą z inhibitorem dekarboksylazy dopa (DDC).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

## Dawkowanie

Optymalną dawkę dobową należy określić poprzez staranne dostosowanie dawki lewodopy dla każdego pacjenta. Dobową dawkę należy dostosować przy użyciu jednej z czterech dostępnych mocy tabletek (50 mg+12,5 mg+200 mg, 100 mg+25 mg+200 mg, 150 mg+37,5 mg+200 mg lub 200 mg+50 mg+200 mg lewodopy+karbidopy+entakaponu).

Dostępne są inne produkty zawierające tę samą kombinację substancji czynnych o innej mocy.

Pacjentów należy pouczyć, aby przyjmowali tylko jedną tabletkę produktu Tadoglen na jedną podawaną dawkę. Istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia nudności i wymiotów u pacjentów otrzymujących karbidopę w dawce mniejszej niż 70-100 mg na dobę. Doświadczenie w stosowaniu karbidopy w całkowitej dawce dobowej większej niż 200 mg jest ograniczone, natomiast maksymalna zalecana dobową dawkę entakaponu wynosi 2000 mg i dlatego maksymalna dawka produktu Tadoglen o mocach 50 mg+12,5 mg+200 mg, 100 mg+25 mg+200 mg i 150 mg+37,5 mg+200 mg wynosi 10 tabletek na dobę. Dziesięć tabletek produktu Tadoglen 150 mg+37,5 mg+200 mg odpowiada 375 mg karbidopy na dobę. Zgodnie z tą dawką dobową karbidopy, maksymalna zalecana dawka dobową produktu Tadoglen 200 mg+50 mg+200 mg to 7 tabletek na dobę.

Zwykle produkt Tadoglen stosowany jest u pacjentów, którzy obecnie leczeni są odpowiednimi dawkami lewodopy z inhibitorem DDC o standardowym uwalnianiu i entakaponem.

*Jak zmienić leczenie u pacjentów przyjmujących produkty lewodopy z inhibitorem DDC (karbidopa lub benzerazyd) i entakaponu na produkt Tadoglen*

a. Pacjentów, którzy obecnie przyjmują entakapon i lewodopę z karbidopą o standardowym uwalnianiu w ilościach identycznych ze znajdującymi się w tabletkach Tadoglen, można przestawić bezpośrednio na odpowiednie tabletki Tadoglen. Na przykład, pacjent przyjmujący jedną tabletkę 50 mg+12,5 mg lewodopy z karbidopą i jedną tabletkę entakaponu 200 mg cztery razy na dobę, może przyjąć tabletkę 50 mg+12,5 mg+200 mg produktu Tadoglen cztery razy na dobę, zamiast zwykłych dawek lewodopy z karbidopą i entakaponu.

b. Podczas rozpoczynania terapii produktem Tadoglen w przypadku pacjentów obecnie leczonych entakaponem i lewodopą z karbidopą w dawkach nierównych dawkom w tabletkach Tadoglen 50 mg+12,5 mg+200 mg (lub 100 mg+25 mg+200 mg lub 150 mg+37,5 mg+200 mg lub 200 mg+50 mg+200 mg), dawkowanie produktu Tadoglen należy dokładnie dostosować w celu uzyskania optymalnej reakcji klinicznej. W momencie rozpoczęcia terapii dawkę produktu Tadoglen należy odpowiednio dostosować tak, aby możliwie najdokładniej odpowiadała obecnie stosowanej całkowitej dobowej dawce lewodopy.

c. Rozpoczynając terapię produktem Tadoglen u pacjentów obecnie leczonych entakaponem i lewodopą z benzerazydem o standardowym uwalnianiu, podawanie lewodopy z benzerazydem należy przerwać poprzedniego dnia wieczorem, a podawanie produktu Tadoglen należy rozpocząć następnego dnia rano. Początkowa dawka produktu Tadoglen powinna zapewnić tę samą lub nieznacznie większą (o 5-10%) ilość lewodopy.

*Jak zmienić leczenie u pacjentów obecnie nieleczonych entakaponem na produkt Tadoglen*

Rozpoczynając leczenie produktem Tadoglen można rozważyć zastosowanie takiej samej dawki jak podczas obecnego leczenia u niektórych pacjentów z chorobą Parkinsona i fluktuacjami motorycznymi końca dawki, którzy nie są ustabilizowani za pomocą obecnie stosowanego leczenia lewodopą z inhibitorem DDC o standardowym uwalnianiu. Nie zaleca się jednak bezpośredniego przestawiania z lewodopy z inhibitorem DDC na produkt Tadoglen pacjentów, u których występują dyskinezy, lub u których dobową dawkę lewodopy wynosi powyżej 800 mg. U takich pacjentów zalecane jest wprowadzenie leczenia entakaponem jako oddzielnym lekiem (tabletki entakaponu) i ewentualne dostosowanie dawki lewodopy przed przestawieniem na produkt Tadoglen.

Entakapon nasila działanie lewodopy. Może w związku z tym być konieczne, szczególnie u pacjentów z dyskinezami, zmniejszenie dawki lewodopy o 10-30% w pierwszych dniach lub tygodniach od rozpoczęcia leczenia produktem Tadoglen. Dobową dawkę lewodopy można zmniejszyć poprzez wydłużenie odstępów i (lub) poprzez zmniejszenie ilości lewodopy w dawce zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta.

#### *Dostosowanie dawki podczas leczenia*

Jeżeli wymagana jest większa dawka lewodopy, należy rozważyć zwiększenie częstości podawania dawek i (lub) zastosowanie produktu Tadoglen o innej mocy, w zakresie zalecanych dawek. Jeżeli wymagana jest mniejsza dawka lewodopy, całkowitą dawkę dobową produktu Tadoglen należy zmniejszyć poprzez zmniejszenie częstości podawania - zwiększenie odstępu czasu pomiędzy dawkami lub poprzez zmniejszenie mocy produktu Tadoglen.

Jeżeli równocześnie z tabletkami Tadoglen stosowane są inne produkty lecznicze zawierające lewodopę, należy przestrzegać zaleceń dotyczących maksymalnych dawek.

#### *Przerwanie terapii produktem Tadoglen*

Jeżeli leczenie produktem Tadoglen (lewodopa+karbidopa+entakapon) zostaje przerwane, a pacjent jest przestawiony na leczenie lewodopą z inhibitorem DDC bez entakaponu, konieczne jest dostosowanie dawkowania innych leków w chorobie Parkinsona, szczególnie lewodopy, aby uzyskać odpowiednią kontrolę objawów.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Tadoglen u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak danych.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Tadoglen u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Zaleca się ostrożność podczas podawania produktu Tadoglen pacjentom z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby. Konieczne może być zmniejszenie dawki (patrz punkt 5.2). W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności wątroby patrz punkt 4.3.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Zaburzenie czynności nerek nie wpływa na farmakokinetykę entakaponu. Brak jest doniesień dotyczących badań nad farmakokinetyką lewodopy i karbidopy u pacjentów z niewydolnością nerek, dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Tadoglen pacjentom z ciężką niewydolnością nerek, w tym pacjentom dializowanym (patrz punkt 5.2).

#### Sposób podawania

Tabletki należy stosować doustnie z posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 5.2). Jedna tabletką zawiera jedną dawkę terapeutyczną i może być stosowana wyłącznie w całości.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne, soję, orzechy ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Jaskra z wąskim kątem.
- Guz chromochłonny.
- Jednoczesne stosowanie produktu Tadoglen z nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO-A i MAO-B) (np. fenelzyna, tranilcypromina).
- Jednoczesne stosowanie selektywnego inhibitora MAO-A i selektywnego inhibitora MAO-B (patrz 4.5).
- Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome* - NMS) i (lub) nieurazowa rabdomioliza w wywiadzie.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- Produkt Tadolgen nie jest zalecany w leczeniu polekowych reakcji pozapiramidowych.
- Produkt Tadolgen stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, ciężką chorobą sercowo-naczyniową lub płuc, astmą oskrzelową, chorobą nerek lub chorobą endokrynologiczną, chorobą wrzodową w wywiadzie, bądź drgawkami w wywiadzie.
- U pacjentów z przebyłym zawałem mięśnia sercowego, u których utrzymuje się arytmia węzła przedsionkowego lub arytmia komorowa; czynność serca powinno się monitorować szczególnie dokładnie na początku dostosowywania dawki.
- Wszystkich pacjentów leczonych produktem Tadolgen należy dokładnie obserwować pod kątem zaburzeń psychicznych, depresji ze skłonnościami samobójczymi i innych nasilonych zachowań antyspołecznych. Należy zachować ostrożność u pacjentów z psychozą w wywiadzie lub z psychozą obecnie zdiagnozowaną.
- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania leków przeciwpsychotycznych o właściwościach blokowania receptorów dopaminowych, szczególnie antagonistów receptora D<sub>2</sub>, a pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem utraty działania leczniczego lub nasilenia objawów choroby Parkinsona.
- Pacjentów z przewlekłą jaskrą z szerokim kątem przesączania można leczyć produktem Tadolgen zachowując ostrożność pod warunkiem, że ciśnienie wewnątrzgałkowe jest dobrze kontrolowane, a zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjenta są dokładnie monitorowane.
- Produkt Tadolgen może indukować niedociśnienie ortostatyczne, dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania go pacjentom przyjmującym inne leki mogące powodować niedociśnienie ortostatyczne.
- Entakapon podawany w skojarzeniu z lewodopą może wywoływać uczucie senności i epizody napadowego snu u pacjentów z chorobą Parkinsona. Należy w związku z tym zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn (patrz punkt 4.7).
- W badaniach klinicznych działania niepożądane ze strony układu dopaminergicznego, np. dyskinezy, występowały częściej u pacjentów leczonych entakaponem i agonistami dopaminy (takimi jak bromokryptyna), selegiliną lub amantadyną w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo z powyższym skojarzeniem leków. Dostosowanie dawki innych leków w chorobie Parkinsona może być konieczne, gdy rozpoczyna się leczenie produktem Tadolgen u pacjenta obecnie niestosującego entakaponu.
- Rzadko obserwowano rhabdomiolizę jako następstwo ciężkich dyskinez lub złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS) u pacjentów z chorobą Parkinsona. Dlatego nagłe zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania lewodopy należy ściśle kontrolować, szczególnie u pacjentów przyjmujących neuroleptyki. Zespół NMS z rozpadem mięśni poprzecznie prążkowanych i hipertermią, charakteryzuje się objawami motorycznymi (jak sztywność, drgawki kloniczne mięśni, drżenie), zmianami stanu psychicznego (jak pobudzenie, splątanie, śpiączka), hipertermią, zaburzeniami czynności układu autonomicznego (tachykardia, niestabilne ciśnienie krwi) oraz zwiększoną aktywnością fosfokinazy kreatynowej w surowicy. W pojedynczych przypadkach mogą występować tylko niektóre z powyższych objawów i (lub) zaburzeń. Wczesna diagnoza jest ważna w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia NMS. Po nagłym odstawieniu produktów stosowanych w chorobie Parkinsona zgłaszano objawy przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny ze sztywnością mięśni, podwyższoną temperaturą ciała, zmianami psychicznymi i zwiększoną aktywnością fosfokinazy kreatynowej w surowicy. W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których podawanie entakaponu nagle przzerwano, nie zgłaszano występowania NMS ani rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych. Od czasu wprowadzenia entakaponu na rynek, zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia NMS, szczególnie po nagłym zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania entakaponu i innych stosowanych jednocześnie leków dopaminergicznych. Jeżeli konieczna jest zmiana leczenia produktem Tadolgen na lewodopę z inhibitorem DDC bez entakaponu lub na inny lek dopaminergiczny, zmianę należy przeprowadzić powoli i w razie potrzeby zwiększyć dawkę lewodopy.
- Jeżeli konieczne jest zastosowanie ogólnego znieczulenia, terapię produktem Tadolgen można kontynuować tak długo, jak pacjent może doustnie przyjmować płyny i leki. Jeżeli terapię trzeba na jakiś czas przerwać, to podawanie produktu Tadolgen można wznowić jak tylko możliwe będzie doustne przyjmowanie produktów leczniczych, w takiej samej dawce dobowej jak przed przerwaniem terapii.
- Podczas długotrwałej terapii produktem Tadolgen zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby, układu krwiotwórczego, układu sercowo-naczyniowego oraz nerek.

- Zaleca się kontrolę masy ciała, aby zapobiec jej nadmiernemu zmniejszeniu u pacjentów, u których występuje biegunka. Przedłużająca się lub utrzymująca się biegunka, występująca podczas leczenia entakaponem, może być objawem zapalenia jelita grubego. W razie przedłużającej się lub utrzymującej się biegunki należy przerwać stosowanie leku oraz rozważyć odpowiednie leczenie i badania.
- Pacjentów należy systematycznie obserwować pod kątem zaburzeń impulsywnych. Pacjentów oraz ich opiekunów należy poinformować o tym, że podczas leczenia agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem Tadoglen, mogą wystąpić objawy behawioralne zaburzeń impulsywnych, w tym patologiczna skłonność do gier hazardowych, zwiększenie popędu płciowego (libido), zwiększenie aktywności seksualnej, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, napadowe objadanie się oraz jedzenie kompulsywne. W razie wystąpienia powyższych objawów zaleca się ocenę prowadzonego leczenia.
- U pacjentów z postępującym jądłowstrętem, astenią i zmniejszeniem masy ciała w relatywnie krótkim czasie, należy rozważyć przeprowadzenie ogólnego badania lekarskiego, w tym ocenę czynności wątroby.
- Lewodopa z karbidopą może powodować fałszywie dodatni wynik badań z użyciem wskaźnika na obecność ketonów w moczu. Działania tego nie zmienia gotowanie próbki moczu. Stosowanie metody oksydazowej może powodować fałszywie ujemny wynik na obecność cukru w moczu.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Inne leki w chorobie Parkinsona

Do tej pory nie zaobserwowano interakcji, które wykluczałyby jednoczesne stosowanie standardowych leków w chorobie Parkinsona z terapią produktem Tadoglen. Entakapon w dużych dawkach może wpływać na wchłanianie karbidopy. Nie zaobserwowano jednak interakcji z karbidopą podczas zalecanego schematu leczenia (200 mg entakaponu do 10 razy na dobę). Interakcje pomiędzy entakaponem i selegiliną badano po podaniu wielokrotnym u pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych lewodopą z inhibitorem DDC i nie stwierdzono interakcji. Dobowa dawka selegiliny stosowana w skojarzeniu z produktem Tadoglen nie powinna być większa niż 10 mg.

Należy zachować ostrożność, podczas jednoczesnego podawania lewodopy z następującymi substancjami czynnymi:

##### Leki przeciwnadciśnieniowe

Objawowe niedociśnienie ortostatyczne może wystąpić u pacjentów otrzymujących leki przeciwnadciśnieniowe po włączeniu do leczenia lewodopy. Konieczne może być dostosowanie dawki leków przeciwnadciśnieniowych.

##### Leki przeciwdepresyjne

Rzadko, podczas jednoczesnego stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i lewodopy z karbidopą, zgłaszano objawy, takie jak nadciśnienie i dyskinezy. Interakcje pomiędzy entakaponem i imipraminą oraz pomiędzy entakaponem i moklobemidem badano u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki. Nie zaobserwowano interakcji farmakodynamicznych. Istotną liczbę pacjentów z chorobą Parkinsona leczono lewodopą, karbidopą i entakaponem jednocześnie z kilkoma substancjami czynnymi, w tym inhibitorami MAO-A, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, inhibitorami wychwytu zwrotnego noradrenaliny, takimi jak dezypramina, maprotylina i wenlafaksyna oraz lekami metabolizowanymi przez katecholo-o-metylotransferazę (takimi jak leki zawierające grupę katecholową, paroksetyna). Nie zaobserwowano interakcji farmakodynamicznych. Należy jednak zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków z produktem Tadoglen (patrz punkty 4.3 i 4.4).

##### Inne substancje czynne

Antagoniści receptorów dopaminy (np. niektóre leki przeciwpsychotyczne i przeciwwymiotne), fenytoina i papaweryna mogą zmniejszać działanie terapeutyczne lewodopy. Należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących te leki w skojarzeniu z produktem Tadoglen, czy występuje działanie terapeutyczne.

Ze względu na powinowactwo entakaponu do cytochromu P450 2C9 *in vitro* (patrz punkt 5.2), produkt Tadoglen może wpływać na działanie substancji czynnych metabolizowanych przez ten izoenzym, takich jak S-warfaryna. Jednak, w badaniu interakcji u zdrowych ochotników entakapon nie zmienił stężenia S-warfaryny w osoczu, natomiast wartość AUC dla R-warfaryny zwiększyła się średnio o 18% [CI<sub>90</sub> 11-26%]. Wartości INR były zwiększone średnio o 13% [CI<sub>90</sub> 6-19%]. U pacjentów otrzymujących warfarynę, u których rozpoczyna się stosowanie produktu Tadoglen, zaleca się kontrolę INR.

#### Inne rodzaje interakcji

Ponieważ lewodopa konkuruje z niektórymi aminokwasami, u niektórych pacjentów na diecie bogato białkowej, wchłanianie produktu Tadoglen może być zaburzone.

Lewodopa i entakapon mogą tworzyć chelaty z żelazem w przewodzie pokarmowym. Produkt Tadoglen i preparaty żelaza należy w związku z tym przyjmować w odstępie co najmniej 2 – 3 godzin (patrz 4.8).

#### Dane z badań *in vitro*

Entakapon wiąże się z ludzkimi albuminami w miejscu wiązania II, które wiąże również wiele innych leków, w tym diazepam i ibuprofen. Z badań *in vitro* wynika, że istotne wypieranie nie jest spodziewane w przypadku stężeń terapeutycznych tych leków. Dotychczas nie wskazano tego typu interakcji.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania leczenia skojarzonego lewodopy, karbidopy i entakaponu u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość poszczególnych składników (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Produktu Tadoglen nie należy stosować w ciąży, chyba że korzyści dla matki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu.

#### Karmienie piersią

Lewodopa przenika do mleka ludzkiego. Wykazano, że leczenie lewodopą hamuje laktację. Karbidopa i entakapon przenikają do mleka u zwierząt, ale nie wiadomo, czy przenikają do mleka ludzkiego. Bezpieczeństwo stosowania lewodopy, karbidopy i entakaponu u niemowląt nie jest znane. Kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia produktem Tadoglen.

#### Płodność

W badaniach nieklinicznych entakaponu, karbidopy lub tylko lewodopy nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych na płodność. Nie badano wpływu na płodność zwierząt po zastosowaniu jednocześnie entakaponu, lewodopy i karbidopy.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Tadoglen może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lewodopa, karbidopa i entakapon podawane jednocześnie mogą powodować zawroty głowy i objawy niedociśnienia ortostatycznego. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentów otrzymujących produkt Tadoglen, u których występują epizody senności i (lub) napady nagłego zasypiania, należy poinformować, aby nie prowadzili pojazdów lub nie wykonywali czynności, podczas których osłabiona czujność mogłoby stanowić zagrożenie dla nich samych lub dla innych osób (np. podczas obsługiwanie maszyn) i prowadzić do poważnych obrażeń ciała lub śmierci, do czasu gdy epizody takie nie ustąpią (patrz punkt 4.4).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u pacjentów stosujących lewodopę, karbidopę i entakapon są: dyskinezy, występujące u około 19% pacjentów; objawy żołądkowo - jelitowe, takie jak nudności i biegunka, występujące odpowiednio u około 15% i 12% pacjentów; ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe i bóle tkanki łącznej występujące u około 12% pacjentów; niegroźne zabarwienie moczu na kolor czerwono-brązowy (chromaturia) występujące u około 10% pacjentów.

W badaniach klinicznych lewodopy, karbidopy i entakaponu oraz entakaponu z lewodopą i inhibitorem DDC wykazano ciężkie przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego (niezbyt często) i obrzęk naczyń ruchomy (rzadko). Po zastosowaniu lewodopy, karbidopy i entakaponu może wystąpić ciężkie zapalenie wątroby głównie z cechami cholestazy, rhabdomyoliza i złośliwy zespół neuroleptyczny, chociaż nie obserwowano takich działań w badaniach klinicznych.

#### b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane, wymienione w tabeli 1, zebrano zarówno ze zbiorczych danych z jedenastu badań klinicznych z podwójną ślepą próbą przeprowadzonych u 3230 pacjentów (1810 leczonych lewodopą, karbidopą i entakaponem lub entakaponu z lewodopą i inhibitorem DDC oraz 1420 pacjentów otrzymujących placebo z lewodopą i inhibitorem DDC lub kabergolinę z lewodopą i inhibitorem DDC), jak i z danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu, od momentu wprowadzenia do obrotu entakaponu z lewodopą i inhibitorem DDC.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących, zastosowano następującą konwencję: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### **Tabela 1.** Działania niepożądane

##### ***Zaburzenia krwi i układu chłonnego***

Często: Niedokrwistość  
Niezbyt często: Małopłytkowość

##### ***Zaburzenia metabolizmu i odżywiania***

Często: Zmniejszenie masy ciała\*, zmniejszenie apetytu\*

##### ***Zaburzenia psychiczne***

Często: Depresja, omamy, stan splątania\*, nietypowe sny\*, lęk, bezsenność  
Niezbyt często: Psychoza, pobudzenie\*  
Nieznana: Zachowania samobójcze

##### ***Zaburzenia układu nerwowego***

Bardzo często: Dyskinezy\*  
Często: Nasilenie parkinsonizmu (np. bradykinezya)\*, drżenie, fluktuacja typu on/off, dystonia, zaburzenia umysłowe (np. zaburzenie pamięci, otępienie), senność, zawroty głowy\*, bóle głowy  
Nieznana: Złośliwy zespół neuroleptyczny\*

##### ***Zaburzenia oka***

Często: Niewyraźne widzenie

##### ***Zaburzenia serca***

Często: Przypadki choroby niedokrwiennej serca inne niż zawał mięśnia sercowego (np. dławica piersiowa)\*\*, nieregularny rytm pracy serca  
Niezbyt często: Zawał mięśnia sercowego\*\*

##### ***Zaburzenia naczyniowe***

Często: Niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie tętnicze

Niezbyt często: Krwawienie z przewodu pokarmowego

### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Często: Duszność

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Bardzo często: Biegunka\*, nudności\*

Często: Zaparcia\*, wymioty\*, niestrawność, bóle brzucha i uczucie dyskomfortu\*, suchość w jamie ustnej\*

Niezbyt często: Zapalenie okrężnicy\*, zaburzenia połykania

### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Niezbyt często: Nieprawidłowe wyniki badań wątrobowych\*

Nieznana: Zapalenie wątroby głównie z cechami cholestazy (patrz punkt 4.4)\*

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Często: Wysypka\*, nadmierne pocenie

Niezbyt często: Odbarwienia inne niż mocz (np. skóry, paznokci, włosów, potu)\*

Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy

Nieznana: Pokrzywka\*

### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Bardzo często: Bóle mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle tkanki łącznej\*

Często: Skurcze mięśni, bóle stawów

Nieznana: Rabdomioliza\*

### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Bardzo często: Chromaturia\*

Często: Zakażenie dróg moczowych

Niezbyt często: Zatrzymanie moczu

### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Często: Ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, upadki, zaburzenia chodu, astenia, zmęczenie

Niezbyt często: Złe samopoczucie

\*Działania niepożądane, które występują głównie po zastosowaniu entakaponu lub występują częściej (z różnicą częstości przynajmniej 1% w badaniach klinicznych) podczas stosowania entakaponu niż tylko lewodopy i inhibitora DDC (patrz punkt 4.8c).

\*\*Częstości występowania zawału mięśnia sercowego i innych chorób niedokrwienych serca (odpowiednio 0,43% i 1,54%) pochodzą z analizy 13 badań z podwójną ślepą próbą przeprowadzonych u 2082 pacjentów otrzymujących entakaponu, u których wystąpiły fluktuacje ruchowe końca dawki.

### **c. Opis wybranych działań niepożądanych**

Działania niepożądane, które są związane głównie ze stosowaniem entakaponu lub występują częściej podczas stosowania entakaponu niż tylko lewodopy i inhibitora DDC zostały oznaczone gwiazdką w Tabeli 1, punkt 4.8b. Niektóre z tych działań niepożądanych wiążą się ze zwiększoną aktywnością układu dopaminergicznego (np. dyskinezy, nudności i wymioty) i występują najczęściej na początku leczenia. Zmniejszenie dawki lewodopy zmniejsza nasilenie i częstość tych reakcji dopaminergicznych. Kilka działań niepożądanych to znane objawy związane bezpośrednio z substancją czynną, entakaponem, w tym biegunka i zabarwienie moczu na kolor czerwonawo-brązowy. Entakapon może niekiedy powodować również zabarwienie np. skóry, paznokci, włosów i potu. Inne działania niepożądane oznaczone gwiazdką w Tabeli 1, punkt 4.8b, oznaczono na podstawie ich częstszego występowania (z różnicą częstości przynajmniej 1%) w badaniach klinicznych entakaponu niż tylko lewodopy i inhibitora DDC lub na podstawie pojedynczych zgłoszeń działań niepożądanych otrzymanych po wprowadzeniu entakaponu do obrotu.

Drgawki występują rzadko po podaniu lewodopy i karbidopy; nie ustalono ponadto ich związku przyczynowego z leczeniem lewodopą i karbidopą.

#### *Zaburzenia impulsywne*

Patologiczna skłonność do gier hazardowych, zwiększenie popędu płciowego (libido), zwiększenie aktywności seksualnej, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, napadowe objadanie się oraz jedzenie kompulsywne, mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem Tadoglen (patrz punkt 4.4).

Stosowanie entakaponu z lewodopą wiąże się z objawami nadmiernej senności w ciągu dnia i epizodami nagłego zasypiania.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Badania prowadzone po wprowadzeniu leku do obrotu obejmują pojedyncze przypadki przedawkowania, gdzie największe zgłoszone dawki dobowe lewodopy i entakaponu wynosiły odpowiednio co najmniej 10 000 mg i 40 000 mg. Objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrego przedawkowania w tych przypadkach obejmowały pobudzenie, stan splątania, śpiączkę, bradykardię, częstoskurcz komorowy, oddech Cheyne'a-Stokesa, odbarwienie skóry, języka i spojówki oraz chromaturię.

### Leczenie

Postępowanie po ostrym przedawkowaniu produktu Tadoglen jest podobne jak po ostrym przedawkowaniu lewodopy. Pirydoksyna nie jest jednak skuteczna w odwracaniu działania produktu Tadoglen. Zalecana jest hospitalizacja i ogólne leczenie podtrzymujące z natychmiastowym płukaniem żołądka oraz podaniem kolejno kilku dawek węgla aktywowanego. Może to przyspieszyć wydalanie entakaponu w szczególności przez zmniejszenie jego wchłaniania lub reabsorpcji z przewodu pokarmowego. Należy wnikliwie monitorować układ oddechowy, układ krążenia i czynność nerek i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Należy rozpocząć monitorowanie EKG a pacjent powinien być wnikliwie obserwowany pod kątem wystąpienia arytmii. Jeżeli jest to konieczne, należy zastosować odpowiednie leczenie arytmii. Należy rozważyć sytuację, że pacjent mógł przyjąć również inne leki oprócz lewodopy, karbidopy i entakaponu. Skuteczność dializy w leczeniu przedawkowania nie jest znana.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwko chorobie Parkinsona, dopa i jej pochodne, kod ATC: N04BA03

### Mechanizm działania

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy objawy choroby Parkinsona spowodowane są przez niedobór dopaminy w ciele prądkowanym. Dopamina nie przenika przez barierę krew-mózg. Lewodopa, prekursor dopaminy,

przenika przez barierę krew-mózg i zmniejsza objawy choroby. Ponieważ lewodopa jest w dużej części metabolizowana obwodowo, jedynie niewielka część z podanej dawki dociera do ośrodkowego układu nerwowego, jeżeli lewodopę podaje się bez inhibitorów enzymów metabolicznych. Karbidopa i benzerazyd są obwodowymi inhibitorami DDC, zmniejszającymi obwodowy metabolizm lewodopy do dopaminy, dzięki czemu więcej lewodopy może przedostać się do mózgu. Gdy dekarboksylacja lewodopy zostaje zmniejszona przez podawanie z inhibitorem DDC, można zastosować mniejszą dawkę lewodopy. Częstość działań niepożądanych, takich jak nudności jest również mniejsza.

#### Działanie farmakodynamiczne

Podczas hamowania aktywności dekarboksylazy przez inhibitor DDC, metabolizm lewodopy do 3-O-metyldopy (3-OMD), potencjalnie szkodliwego metabolitu lewodopy, poprzez metylotransferazę-O-katecholową (COMT) staje się głównym szlakiem obwodowego metabolizmu lewodopy. Entakapon jest odwracalnym, wybiórczym i działającym głównie obwodowo inhibitorem COMT, stosowanym jednocześnie z lewodopą. Entakapon opóźnia klirens lewodopy z krwiobiegu, co powoduje zwiększenie powierzchni pod krzywą (AUC) w farmakokinetycznym profilu lewodopy. W związku z tym działanie terapeutyczne każdej dawki lewodopy jest zwiększone i wydłużone.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane dotyczące działania leczniczego entakaponu z lewodopą i karbidopą pochodzą z dwóch badań fazy III z podwójną ślepą próbą, w których 376 pacjentów z chorobą Parkinsona i z fluktuacjami ruchowymi końca dawki, otrzymywało entakapon lub placebo z każdą dawką lewodopy i inhibitora DDC. Codziennie czas aktywności „ON” z entakaponem lub bez entakaponu był notowany w dziennikach domowych pacjentów. W pierwszym badaniu entakapon zwiększył średni dobowy czas „ON” o 1 godzinę i 20 min (CI 95% 45 min, 1 h 56 min) w porównaniu z danymi przed badaniem. Odpowiadało to zwiększeniu dobowego czasu „ON” o 8,3%. Dobowy czas „OFF” był zmniejszony odpowiednio o 24% w grupie z entakaponem i o 0% w grupie placebo. W drugim badaniu średnia proporcja dobowego czasu „ON” zwiększyła się o 4,5% (CI 95% 0,93%, 7,97%) w porównaniu z danymi przed badaniem. To znaczy, że dobowy czas „ON” średnio zwiększył się o 35 min. Odpowiednio, dobowy czas „OFF” zmniejszył się o 18% w grupie z entakaponem i o 5% w grupie placebo. Ponieważ działanie produktu Tadoglen jest równoważne działaniu tabletek entakaponu 200 mg, podawanych równocześnie z dostępnymi w sprzedaży produktami lewodopy z karbidopą o standardowym uwalnianiu w odpowiadających dawkach, wyniki te mogą być również stosowane do opisu działania produktu Tadoglen.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Ogólna charakterystyka substancji czynnych

#### *Wchłanianie/dystrybucja*

Istnieją istotne różnice między- i wewnątrzosobnicze dotyczące wchłaniania lewodopy, karbidopy i entakaponu. Zarówno lewodopa, jak i entakapon są szybko wchłaniane i wydalane. Karbidopa wchłania się i jest wydalana nieznacznie wolniej niż lewodopa. W przypadku oddzielnego podawania, bez dwóch pozostałych substancji czynnych, dostępność biologiczna lewodopy wynosi 15-33%, karbidopy 40-70% a entakaponu 35% po doustnym podaniu dawki 200 mg. Posiłki bogate w obojętne aminokwasy mogą opóźniać i zmniejszać wchłanianie lewodopy. Pożywienie nie wpływa istotnie na wchłanianie entakaponu. Objętość dystrybucji, zarówno lewodopy ( $V_d$  0,36-1,6 l/kg mc.), jak i entakaponu ( $V_{d_{ss}}$  0,27 l/kg mc.) jest umiarkowanie niewielka, natomiast brak jest danych dotyczących karbidopy.

Lewodopa wiąże się z białkami osocza jedynie w małym stopniu około 10-30%, a karbidopa wiąże się w około 36%, podczas gdy entakapon wiąże się z białkami osocza w znacznym stopniu (około 98%) – głównie z albuminami osocza. W stężeniach leczniczych entakapon nie wypiera innych silnie związanych substancji czynnych (np. warfaryny, kwasu salicylowego, fenylobutazonu ani diazepam), ani nie jest wypierany w znacznym stopniu przez żadną z tych substancji w stężeniach terapeutycznych lub większych.

#### *Metabolizm i wydalanie*

Lewodopa jest w dużym stopniu metabolizowana do różnych metabolitów: najważniejszymi szlakami metabolicznymi są dekarboksylacja przez dekarboksylazę dopa (DDC) i O-metylacja przez metylotransferazę-O-katecholową (COMT).

Karbidopa jest metabolizowana do dwóch głównych metabolitów, wydalanych w moczu w postaci glukuronidów i w postaci niezwiązanej. Karbidopa w postaci niezwiązanej stanowi 30% całkowitej ilości wydalanej w moczu.

Entakapon jest prawie całkowicie metabolizowany przed wydalaniem w moczu (10 do 20%) i z żółcią/kąłem (80 do 90%). Główny szlak metaboliczny to glukuronidacja entakaponu i jego czynnego metabolitu, cis-izomeru, który stanowi około 5% całkowitej ilości w osoczu.

Całkowity klirens lewodopy mieści się w zakresie 0,55-1,38 l/kg mc. na godzinę, a entakaponu w zakresie 0,70 l/kg mc. na godzinę. Okres półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wynosi 0,6-1,3 godziny dla lewodopy, 2-3 godziny dla karbidopy i 0,4-0,7 godziny dla entakaponu, gdy podawane są oddzielnie.

Ze względu na krótkie okresy półtrwania w fazie eliminacji, nie występuje rzeczywista kumulacja lewodopy ani entakaponu po podaniu wielokrotnym dawek.

Dane z badań *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wskazują, że entakapon hamuje działanie cytochromu P450 2C9 ( $IC_{50} \sim 4 \mu M$ ). Entakapon wykazywał małe hamowanie lub brak hamowania działania innych izoenzymów P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A i CYP2C19); patrz punkt 4.5.

### Charakterystyka pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Lewodopa podawana bez karbidopy i entakaponu, wchłania się szybciej a wydalana jest wolniej niż u młodych osób. Jednak po podaniu lewodopy z karbidopą, wchłanianie lewodopy jest podobne u osób w podeszłym wieku i młodych, ale wartość AUC jest nadal 1,5-krotnie większa u osób w podeszłym wieku ze względu na zmniejszoną aktywność DDC i mniejszy klirens, co spowodowane jest wiekiem. Nie występują istotne różnice w AUC karbidopy ani entakaponu pomiędzy osobami młodszymi (45–64 lat) i starszymi (65–75 lat).

#### *Płeć*

Biodostępność lewodopy jest istotnie większa u kobiet niż u mężczyzn. W badaniach farmakokinetycznych lewodopy, karbidopy i entakaponu biodostępność lewodopy u kobiet jest większa niż u mężczyzn, głównie ze względu na różnicę w masie ciała. Brak różnic dotyczących płci po zastosowaniu karbidopy i entakaponu.

#### *Zaburzenie czynności wątroby*

Metabolizm entakaponu jest wolniejszy u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B w skali Child-Pugh), co powoduje wzrost stężenia entakaponu w osoczu zarówno w fazie wchłaniania, jak i w fazie eliminacji (patrz punkty 4.2 i 4.3). Nie przeprowadzono żadnych specjalnych badań dotyczących farmakokinetyki karbidopy i lewodopy u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, jednak zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu Tadoglen pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Zaburzenie czynności nerek*

Zaburzenie czynności nerek nie ma wpływu na farmakokinetykę entakaponu. Nie przeprowadzono żadnych specjalnych badań dotyczących farmakokinetyki lewodopy i karbidopy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak u pacjentów dializowanych należy rozważyć dłuższe przerwy pomiędzy dawkami produktu Tadoglen (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane bezpieczeństwa**

Dane z badań nieklinicznych lewodopy, karbidopy i entakaponu, stosowanych w monoterapii, jak i w skojarzeniu, uwzględniających wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym entakaponu obserwowano niedokrwistość najprawdopodobniej w wyniku chelatowego wiązania żelaza przez entakapon. W badaniach toksycznego wpływu na rozrodczość, odnotowano zmniejszoną masę płodów i

nieznacznie opóźniony rozwój kości w badaniach na królikach po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych. Zarówno lewodopa, jak i karbidopa i lewodopa podane jednocześnie powodowały wady rozwojowe narządów wewnętrznych, jak i zaburzenia kostne u królików (patrz punkt 4.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Kroskarmeloza sodowa  
Hydroksypropyloceluloza  
Trehaloza dwuwodna  
Celuloza, proszek  
Sodu siarczan bezwodny  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3350  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Lecytyna (sojowa) (E322)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki z HDPE z uszczelnieniem PET i zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

#### *Dostępne wielkości opakowań:*

10, 30, 100, 130, 175 i 250 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b  
140 78 Praga 4  
Republika Czeska

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tadoglen, 50 mg+12,5 mg+200 mg:  
Tadoglen, 100 mg+25 mg+200 mg:  
Tadoglen, 150 mg+37,5 mg+200 mg:  
Tadoglen, 200 mg+50 mg+200 mg:

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO**