

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Stacapolo 50 mg/12,5 mg/200 mg potahované tablety
Stacapolo 100 mg/25 mg/200 mg potahované tablety
Stacapolo 150 mg/37,5 mg/200 mg potahované tablety
Stacapolo 200 mg/50 mg/200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Stacapolo 50 mg/12,5 mg/200 mg potahované tablety:
Jedna tableta obsahuje: levodopum 50 mg, carbidopum 12,5 mg a entacaponum 200 mg
Stacapolo 100 mg/25 mg/200 mg potahované tablety :
Jedna tableta obsahuje: levodopum 100 mg, carbidopum 25 mg a entacaponum 200 mg
Stacapolo 150 mg/37,5 mg/200 mg potahované tablety:
Jedna tableta obsahuje: levodopum 150 mg, carbidopum 37,5 mg a entacaponum 200 mg
Stacapolo 200 mg/50 mg/200 mg potahované tablety:
Jedna tableta obsahuje: levodopum 200 mg, carbidopum 50 mg a entacaponum 200 mg

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta přípravku Stacapolo 50 mg/12,5 mg/200 mg obsahuje 0,48 mg sójového lecithinu.
Jedna tableta přípravku Stacapolo 100 mg/25 mg/200 mg obsahuje 0,60 mg sójového lecithinu.
Jedna tableta přípravku Stacapolo 150 mg/37,5 mg/200 mg obsahuje 0,72 mg sójového lecithinu.
Jedna tableta přípravku Stacapolo 200 mg/50 mg/200 mg obsahuje 0,83 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Stacapolo 50 mg/12,5 mg/200 mg: hnědočervené, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety bez dělicí rýhy o velikosti 6,85 x 14,2 mm, označené "50" na jedné straně a "LEC" na druhé straně.

Stacapolo 100 mg/25 mg/200 mg: hnědočervené, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety bez dělicí rýhy o velikosti 7,23 x 15,3 mm, označené "100" na jedné straně a "LEC" na druhé straně.

Stacapolo 150 mg/37,5 mg/200 mg: hnědočervené, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety bez dělicí rýhy o velikosti 7,68 x 16,2 mm, označené "150" na jedné straně a "LEC" na druhé straně.

Stacapolo 200 mg/50 mg/200 mg: hnědočervené, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety bez dělicí rýhy o velikosti 8,21 x 17,2 mm, označené "200" na jedné straně a "LEC" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Stacapolo je určen k léčbě dospělých pacientů s Parkinsonovou nemocí a motorickými fluktuacemi na konci dávkového intervalu (end-of-dose fluktuacemi), které nebylo možno stabilizovat léčbou 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 má být přednostně přizpůsobena použití jedné tablety jedné ze čtyř možných lékových sil (50 mg/12,5 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg nebo 200 mg/50 mg/200 mg kombinace levodopa/karbidopa/entakapon).

Není-li možné dosáhnout titrace dostupnými dávkami, použijte jiné léčivé přípravky obsahující stejnou kombinaci léčivých látek v odlišných dávkách.

Pacient má být poučen, aby užíval pouze jednu tabletu přípravku Stacapolo při každé dávce. Pacienti, kteří užívají méně než 70-100 mg karbidopy denně s větší pravděpodobností pocítí nauzeu 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 Stacapolo 50 mg/12,5 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg a 150 mg/37,5 mg/200 mg. Deset tablet přípravku Stacapolo 150 mg/37,5 mg/200 mg odpovídá 375 mg karbidopy denně. Podle této denní dávky karbidopy je maximální doporučená dávka přípravku Stacapolo 200 mg/50 mg/200 mg 7 tablet denně.

Přípravek Stacapolo má být obvykle podáván pacientům, kteří jsou současně léčeni odpovídajícími dávkami kombinace levodopy se standardním uvolňováním/inhibitorem DDC a entakaponem.

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

a. Pacienti, kteří jsou v současné době léčeni entakaponem a levodopou se standardním uvolňováním/karbidopou v dávkách ekvivalentních silám tablet přípravku Stacapolo, mohou být přímo převedeni na odpovídající tablety přípravku Stacapolo. Např. pacient užívající jednu tabletu 50 mg/12,5 mg (100 mg/25 mg nebo 150 mg/37,5 mg nebo 200 mg/50 mg) levodopy/karbidopy společně s jednou tabletou entakaponu 200 mg čtyřikrát denně může užívat jednu tabletu přípravku Stacapolo 50 mg/12,5 mg/200 mg (100 mg/25 mg/200 mg nebo 150 mg/37,5 mg/200 mg nebo 200 mg/50 mg/200 mg) čtyřikrát denně namísto obvyklé dávky levodopy/karbidopy a entakaponu.

b. Pokud se začínají léčit přípravkem Stacapolo pacienti doposud léčení entakaponem a kombinací levodopa/karbidopa v dávkách, které neodpovídají tabletám přípravku Stacapolo 50 mg/12,5 mg/200 mg (nebo 100 mg/25 mg nebo 150 mg/37,5 mg nebo 200 mg/50 mg), dávkování přípravku Stacapolo má být pečlivě titrováno podle optimální klinické odpovědi. Na počátku má být přípravek Stacapolo nastaven tak, aby co nejvíce odpovídal doposud užívané celkové denní dávce levodopy.

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

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

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

Entakapon zesiluje účinek levodopy. Proto může být nutné v průběhu prvních dní až týdnů po zahájení léčby přípravkem Stacapolo 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, má být v rámci doporučeného dávkování zvážena zvýšená frekvence dávek a/nebo použití alternativní síly přípravku Stacapolo.

Pokud je potřeba méně levodopy, má být celková dávka přípravku Stacapolo redukována buď sníženou frekvencí podávání prodloužením času mezi dávkami nebo snížením síly podávaného přípravku Stacapolo. Pokud jsou současně s tabletami přípravku Stacapolo užívány jiné přípravky s levodopou, má být dodržována maximální doporučená dávka.

Ukončení léčby přípravkem Stacapolo: Pokud je ukončena léčba přípravkem Stacapolo (kombinace levodopa/karbidopa/entakapon) a pacient je převeden 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 Stacapolo u pacientů do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti: U starších pacientů není vyžadována žádná úprava dávky.

Pacienti s poruchou funkce jater: U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je doporučeno podávat přípravek Stacapolo s opatrností. Může být nutné snížení dávky (viz bod 5.2). Při těžké poruše funkce jater viz bod 4.3.

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Porucha funkce ledvin neovlivňuje farmakokinetiku entakaponu. Nebyly hlášeny žádné konkrétní studie o farmakokinetice levodopy a karbidopy u pacientů s renální insuficiencí, a proto se má přípravek Stacapolo podávat 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 Stacapolo s neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (MAO-A a MAOB), (např. fenzin, tranyleypromin).
- Současné podávání selektivních inhibitorů MAO-A a MAO-B (viz bod 4.5).
- Neuroleptický maligní syndrom (NMS) a/nebo netraumatická rhabdomyolýza v anamnéze.
- Hypersenzitivita na arašidy či sóju.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

- Přípravek Stacapolo se nedoporučuje k léčbě lékově indukovaných extrapyramidových reakcí.
- Léčba přípravkem Stacapolo má 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 Stacapolo 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, má 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 s širokým úhlem mohou být léčeni přípravkem Stacapolo s opatrností za předpokladu, že je dobře regulován nitrooční tlak a pacient je pečlivě sledován s ohledem na možné změny nitroočního tlaku.
- Přípravek Stacapolo může vyvolat ortostatickou hypotenzi. Proto má být přípravek Stacapolo 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 dyskineze ve srovnání s těmi, kteří s touto kombinací užívali placebo. Může být nutné upravit dávky dalších antiparkinsonik, pokud jde o substituci přípravkem Stacapolo u pacientů, kteří dosud nejsou léčeni entakaponem.
- U pacientů s Parkinsonovou nemocí byla vzácně pozorována sekundární rhabdomyolýza při těžkých dyskinezích nebo neuroleptický maligní syndrom (NMS). Proto se má každé náhlé snížení dávky nebo ukončení dávky levodopy pečlivě sledovat, zvláště u pacientů, kteří současně užívají neuroleptika. NMS, včetně rhabdomyolýzy a hypertermie, se projevuje motorickými symptomy (rigidita, myoklonus, tremor), změnami duševního stavu (např. agitovanost, zmatenost, kóma), hypertermií, autonomními poruchami (tachykardie, nestabilní krevní tlak) a zvýšenou hladinou sérové kreatinin-fosfokinázy. Ve zvláštních 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 kreatinin-fosfokinázy. 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 Stacapolo levodopou a inhibitorem DDC bez entakaponu či jiná dopaminergní léčba provedena pomalu, přičemž může být nezbytné zvýšení dávky levodopy.
- Pokud je nutná celková anestezie, léčba přípravkem Stacapolo může pokračovat, dokud je pacientovi umožněno přijímat tekutiny a léčivé přípravky perorálně. Pokud musí být terapie přechodně ukončena, léčba přípravkem Stacapolo může být obnovena ve stejných dávkách jako dříve, jakmile bude možné přijímat perorální léčivé přípravky.
- Při dlouhodobé léčbě přípravkem Stacapolo se doporučuje pravidelné hodnocení jaterních, hematopoetických, kardiovaskulárních a renálních funkcí.
- Pokud pacienti trpí průjmem, doporučuje se sledovat jejich hmotnost, aby se zabránilo případnému nadměrnému snížení tělesné hmotnosti. Dlouhodobý nebo přetrvávající průjem, objevující se během užívání entakaponu, může být příznakem kolitidy. V případě dlouhodobého nebo přetrvávajícího průjmu je třeba lék vysadit a zvážit příslušnou léčbu a vyšetření.
- Pacienti mají být pravidelně monitorováni z hlediska rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich ošetřovatelé mají být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo dopaminergními přípravky obsahujícími levodopu včetně přípravku Stacapolo 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.
- U pacientů s progresivní anorexií, astenií a úbytkem hmotnosti v relativně krátké době je nutno zvážit celkové lékařské vyšetření včetně vyšetření jaterních funkcí.
- Levodopa/karbidopa může způsobit falešně pozitivní výsledky testu s diagnostickými proužky na přítomnost ketoláték v moči a tato reakce se nezmění převařením vzorku moči. Použití metody založené na glukózové oxidáze může vést k falešně negativním výsledkům u glykosurie.

- Přípravek Stacapolo 50 mg/12,5 mg/200 mg obsahuje 0,48 mg (Stacapolo 100 mg/25 mg/200 mg obsahuje 0,60 mg, Stacapolo 150 mg/37,5 mg/200 mg obsahuje 0,72 mg a Stacapolo 200 mg/50 mg/200 mg obsahuje 0,83 mg) sójového lecithinu. Pacienti s hypersenzitivitou na arašidy či sóju nemají tento léčivý přípravek 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 Stacapolo.

Entakapon ve vysokých dávkách může ovlivnit absorpci karbidopy. Nicméně u doporučených léčebných schém (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 levodopou/inhibitorem DDC a nebyly pozorovány žádné interakce. Denní dávka selegilinu užívaného spolu se přípravkem Stacapolo nemá přesáhnout 10 mg.

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

Antihypertenziva: Pokud je k léčbě přidána levodopa, může se u pacientů, kteří již užívají antihypertenziva, objevit 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 na zdravých dobrovolnících 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, tricyklická antidepresiva, 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 opatrnost je zapotřebí, pokud jsou tyto léčivé přípravky užívány současně s přípravkem Stacapolo (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 se přípravkem Stacapolo mají být pečlivě sledováni s ohledem na možnou ztrátu terapeutické odpovědi. S ohledem na afinitu entakaponu k cytochromu P450 2C9 *in vitro* (viz bod 5.2), může Stacapolo potenciálně interferovat s léčivými látkami, jako je například S-warfarin, jejichž metabolismus je závislý na tomto izoenzymu. Entakapon nicméně neovlivňoval ve 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 Stacapolo u pacientů užívajících warfarin doporučuje kontrola INR.

Další formy interakce: Protože si levodopa konkuruje s určitými aminokyselinami, může být absorpce přípravku Stacapolo narušena u některých pacientů s dietou s vysokým obsahem proteinů. Levodopa a entakapon mohou v trávicím traktu tvořit cheláty s železem. Proto přípravek Stacapolo a přípravky obsahující železo mají 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 levodopy/karbidopy/entakaponu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu jednotlivých složek (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro

člověka není známo. Přípravek Stacapolo 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 v průběhu léčby přípravkem Stacapolo nemají 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 Stacapolo může mít velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Levodopa, karbidopa a entakapon mohou společně způsobit závratě a symptomatickou ortostatickou hypotenzi. Proto se při řízení nebo obsluze strojů má dbát zvláštní opatrnosti.

Pacienti, u kterých se při léčbě přípravkem Stacapolo 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 kombinace levodopa/karbidopa/entakapon jsou dyskineze, které se objevují přibližně u 19 % pacientů, gastrointestinální symptomy včetně nauzey a průjmu, které se objevují přibližně u 15 % 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 % pacientů. V klinických studiích s kombinací levodopa/karbidopa/entakapon nebo entakaponem v kombinaci s levodopou/DDC inhibitory byly zaznamenány závažné příhody krvácení do gastrointestinálního traktu (méně časté) a angioedém (vzácné). V souvislosti s kombinací levodopa/karbidopa/entakapon 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 č. 1 byly shromážděny z údajů z jedenácti dvojitě zaslepených klinických studií s 3230 pacienty (1810 pacientů bylo léčeno kombinací levodopa/karbidopa/entakapon nebo entakaponem v kombinaci s levodopou/DDC inhibitory a 1420 pacientů bylo léčeno placebem v kombinaci s levodopou/DDC inhibitory nebo kabergolinem v kombinaci s levodopou/DDC inhibitory) a 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 klasifikace, nejčastější jsou vždy uvedeny jako první v pořadí: 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 odhadnout – z klinických studií ani z epidemiologických studií nelze odvodit žádné spolehlivé odhady).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: Anemie
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: Suicidální chování

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Dyskineze*

Časté: Zhoršení parkinsonismu (např. bradykineze)*, tremor, fenomén „on-off“, dystonie, duševní poruchy (např. poruchy paměti, demence), somnolence, závratě*, bolesti 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, bolesti 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: Bolesti svalů, muskuloskeletálního aparátu 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: Bolesti na hrudi, periferní edém, pády, poruchy chůze, astenie, únava

Méně časté: Malátnost

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

**Četnosti výskytu 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 levodopy/DDC inhibitoru jsou v tabulce č. 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 reakcí. Je známo, že několik nežádoucích reakcí 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 č. 1, bodu 4.8b, jsou takto označeny buďto na základě jejich četnějšího výskytu u entakaponu než u samotné levodopy/DDCI v klinických studiích (s rozdílem frekvence o nejméně 1 %) nebo na základě individuálních bezpečnostních hlášení obdržených po uvedení entakaponu na trh.

Ve spojení s levodopou/karbidopou se vzácně objevily křeče, nicméně kauzální vztah k léčbě levodopou/karbidopou nebyl prokázán.

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

Entakapone 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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Postmarketingové údaje zahrnují izolované případy předávkování, při kterých byly hlášené nejvyšší denní dávky levodopy min. 10 000 mg a entakaponu 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 Stacapolo je podobné, jako při akutním předávkování levodopou. Pyridoxin však není účinný pro zrušení působení přípravku Stacapolo. 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 uspišit vyloučení entakaponu zvláště snížením jeho absorpce/reabsorpce z GIT. Mají být pečlivě sledovány respirační, oběhové a renální funkce. Má být započata monitorace EKG a pacient pečlivě sledován pro možný rozvoj arytmií. Pokud je potřeba, má být podána vhodná antiarytmická terapie. V úvahu má také být vzata možnost, že pacient užil spolu se přípravkem Stacapolo 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
Kód ATC: 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, a proto je více levodopy dostupno v mozku. Pokud je redukována dekarboxylace levodopy současným podáním inhibitoru DDC, může být použita nižší dávka levodopy a snižuje se výskyt nežádoucích účinků jako nauzea.

Při inhibici dekarboxylázy inhibitorem DDC se katechol-O-metyltransferáza (COMT) stává hlavní metabolickou cestou katalyzující konverzi levodopy na 3-O-metyldopu (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 (AUC) ve farmakokinetickém profilu levodopy. Klinická odpověď na každou dávku levodopy je pak následně zvýšena a prodloužena.

Důkaz terapeutického efektu kombinace levodopa/karbidopa/entakapon 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 levodopy/inhibitoru 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 efekt kombinace levodopa/karbidopa/entakapon rovnocenný účinku tablet entakaponu 200 mg podávaných současně s komerčně dostupnými přípravky kombinace karbidopy/levodopy se standardním uvolňováním v odpovídajících dávkách, jsou tyto výsledky aplikovatelné také k popisu účinku kombinace levodopa, karbidopa a entakapon.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná charakteristika léčivých látek

Absorpce/distribuce: Existují značné inter- a intraindividuální rozdíly v absorpci levodopy, karbidopy a entakaponu. Levodopa i 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 200 mg perorální dávce. Potrava bohatá na velké neutrální aminokyseliny může zpozdít a redukovat absorpci levodopy. Jídlo významně neovlivňuje absorpci entakaponu. Distribuční objem jak levodopy (Vd 0,36 – 1,6 l/kg), tak entakaponu (V_{dss} 0,27 l/kg) je poměrně malý, údaje pro karbidopu nejsou k dispozici.

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 nevytěšňuje jiné, výrazně se vážící léčivé látky (např. warfarin, kyselina salicylová, fenylbutazon nebo diazepam), a není ani významnou měrou vytěšňován 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-metylace katechol-O-metyltransferázou (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 exkrece močí.

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.

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

Zvláštní skupiny 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 1,5 krát 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 – 70 let).

Pohlaví: Biologická dostupnost levodopy je významně vyšší u žen než u mužů. Ve farmakokinetických studiích s kombinací levodopa/karbidopa/entakapon 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.

Pacienti s poruchou 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 střední poruchou funkce jater má být přípravek Stacapol podáván s obezřetností.

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Porucha funkce ledvin neovlivňuje farmakokinetiku entakaponu. Nejsou hlášeny žádné podrobné studie o farmakokinetice levodopy a karbidopy u pacientů s poškozením ledvin. Nicméně má být zváženo prodloužení dávkovacích intervalů 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, toxicitě 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 anemie, 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

Hyprolosa

Dihydrát trehalosy

Celulosa

Síran sodný

Mikrokrystalická celulosa

Magnesium-stearát

Potahová vrsta:

Polyvinylalkohol (E1203)

Mastek (E553b)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Červený oxid železitý (E172)

Sójový lecithin (E322)

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

6,5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička chráněná folií a PP uzávěrem. Velikost balení: 10, 30, 100, 130 a 175 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vipharm S.A.

ul. A. i F. Radziwiłłow 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Stacapolo 50 mg/12,5 mg/200 mg potahované tablety: 27/130/15-C

Stacapolo 100 mg/25 mg/200 mg potahované tablety: 27/131/15-C

Stacapolo 150 mg/37,5 mg/200 mg potahované tablety: 27/132/15-C

Stacapolo 200 mg/50 mg/200 mg potahované tablety: 27/133/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4.03.2015

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

24.11.2016