

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trigelan 50 mg/12,5 mg/200 mg comprimate filmate

Trigelan 100 mg/25 mg/200 mg comprimate filmate

Trigelan 150 mg/37,5 mg/200 mg comprimate filmate

Trigelan 200 mg/50 mg/200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține levodopa 50 mg, carbidopa anhidră 12,5 mg (sub formă de carbidopa monohidrat 13,5 mg) și entacaponă 200 mg.

Fiecare comprimat filmat conține levodopa 100 mg, carbidopa anhidră 25 mg (sub formă de carbidopa monohidrat 27 mg) și entacaponă 200 mg.

Fiecare comprimat filmat conține levodopa 150 mg, carbidopa anhidră 37,5 mg (sub formă de carbidopa monohidrat 40,48 mg) și entacaponă 200 mg.

Fiecare comprimat filmat conține levodopa 200 mg, carbidopa anhidră 50 mg (sub formă de carbidopa monohidrat 54 mg) și entacaponă 200 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat Trigelan 50 mg/12,5 mg/200 mg conține lactoză 112 mg.

Fiecare comprimat filmat Trigelan 100 mg/25 mg/200 mg conține lactoză 139 mg.

Fiecare comprimat filmat Trigelan 150 mg/37,5 mg/200 mg conține lactoză 166 mg.

Fiecare comprimat filmat Trigelan 200 mg/50 mg/200 mg conține lactoză 194 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Trigelan 50 mg/12,5 mg/200 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roșu-maroniumarcate cu „50” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față, cu diametrul de 11,1 mm.

Trigelan 100 mg/25 mg/200 mg: comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare roșu-marونیu, marcate cu „100” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față, cu dimensiuni 16,6 mm x 7,8 mm.

Trigelan 150 mg/37,5 mg/200 mg: comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare roșu-maroniu, marcate cu „150” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față, cu dimensiuni 14,6 mm x 9,7 mm.

Trigelan 200 mg/50 mg/200 mg: comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare roșu-maroniu închis, marcate cu „200” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față, cu dimensiuni 17,3 mm x 8,1 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Trigelan este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boala Parkinson care prezintă fluctuații motorii la sfârșitul intervalului de administrare și care nu pot fi stabilizați prin tratamentul cu levodopa/inhibitor de dopa decarboxilază (DDC).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Valoarea optimă a dozei zilnice trebuie determinată printr-o stabilire treptată atentă a dozei de levodopa, la fiecare pacient în parte. De preferință, stabilirea optimă a dozei zilnice trebuie să se facă utilizând una dintre cele patru concentrații disponibile ale comprimatelor (levodopa/carbidopa/entacaponă: 50 mg/12,5 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg sau 200 mg/50 mg/200 mg).

Pacienții trebuie să fie instruiți să utilizeze numai un comprimat de Trigelan pentru fiecare administrare. Pacienții care utilizează mai puțin de 70-100 mg carbidopa pe zi sunt mai susceptibili la a prezenta greață și vărsături. Experiența referitoare la dozele totale zilnice de carbidopa mai mari de 200 mg este limitată, însă doza zilnică maximă recomandată pentru entacaponă este de 2000 mg, prin urmare doza maximă este de 10 comprimate pe zi pentru Trigelan 50 mg/12,5 mg/200 mg, Trigelan 100 mg/25 mg/200 mg și Trigelan 150 mg/37,5 mg/200 mg. Zece comprimate de Trigelan 150 mg/37,5 mg/200 mg echivalează cu o doză de 375 mg de carbidopa pe zi. Conform acestei doze zilnice de carbidopa, doza maximă zilnică recomandată de Trigelan 200 mg/50 mg/200 mg este de 7 comprimate pe zi.

De obicei, Trigelan trebuie utilizat la pacienții tratați cu dozele echivalente de levodopa/inhibitor DDC cu eliberare standard și cu entacaponă.

Cum se face trecerea pacienților de la tratamentul cu medicamente care conțin levodopa/inhibitor DDC (carbidopa sau benserazidă) și entacaponă comprimate la terapia cu Trigelan

a. Pacienții tratați în prezent cu entacaponă și levodopa/carbidopa cu eliberare standard, în doze egale cu concentrațiile comprimatelor de Trigelan, pot fi trecuți direct la tratamentul cu comprimate de Trigelan echivalente. De exemplu, un pacient care ia un comprimat de levodopa/carbidopa de 50 mg/12,5 mg împreună cu un comprimat de entacaponă 200 mg de patru ori pe zi poate lua un comprimat de Trigelan de 50 mg/12,5 mg/200 mg de patru ori pe zi, în locul dozelor uzuale de levodopa/carbidopa și entacaponă.

b. În cazul inițierii tratamentului cu Trigelan la pacienții tratați în prezent cu entacaponă și levodopa/carbidopa în doze care nu sunt egale cu cele ale comprimatelor de Trigelan 50 mg/12,5 mg/200 mg (sau Trigelan 100 mg/25 mg/200 mg sau Trigelan 150 mg/37,5 mg/200 mg sau Trigelan 200 mg/50 mg/200 mg), doza de Trigelan trebuie determinată prin ajustare atentă, pentru obținerea

unui răspuns clinic optim. La inițierea tratamentului, doza de Trigelan trebuie ajustată pentru a corespunde, pe cât posibil, dozei zilnice totale de levodopa utilizate în prezent.

c. În cazul inițierii tratamentului cu Trigelan la pacienții tratați în prezent cu entacaponă și levodopa/benserazidă într-o formă farmaceutică cu eliberare standard, se recomandă ca administrarea de levodopa/benserazidă să fie întreruptă în seara premergătoare și administrarea de Trigelan să înceapă a doua zi dimineață. Doza inițială de Trigelan trebuie să furnizeze aceeași doză de levodopa sau o doză puțin mai mare (5-10 %).

Cum se face trecerea la tratamentul cu Trigelan a pacienților care nu sunt tratați, în prezent, cu entacaponă

Inițierea tratamentului cu Trigelan poate fi luată în considerare, la doze echivalente celor ale tratamentului curent, la unii dintre pacienții cu boala Parkinson care prezintă fluctuații motorii la sfârșitul intervalului de administrare și care nu pot fi stabiliți prin tratamentul curent cu levodopa/inhibitor DDC cu eliberare standard. Cu toate acestea, nu se recomandă o trecere directă de la tratamentul cu levodopa/inhibitor DDC la terapia cu Trigelan în cazul acelor pacienți care prezintă diskinezie sau la care doza zilnică necesară de levodopa este mai mare de 800 mg. La acești pacienți se recomandă ca, înainte de trecerea la Trigelan, să se introducă tratamentul cu entacaponă ca tratament separat (comprimate care conțin doar entacaponă) și apoi să se ajusteze doza de levodopa, dacă este necesar.

Entacaponă potențează efectele levodopa. De aceea, în special la pacienții cu diskinezie, poate apărea necesitatea reducerii dozei de levodopa cu 10-30% în primele zile sau săptămâni după inițierea tratamentului cu Trigelan. Doza zilnică de levodopa poate fi redusă prin mărirea intervalelor dintre administrări și/sau prin reducerea cantității de levodopa per doză, în funcție de starea clinică a pacientului.

Ajustarea dozelor în cursul tratamentului

În cazul în care este necesară o cantitate mai mare de levodopa, trebuie luată în considerare o creștere a frecvenței administrării dozelor și/sau utilizarea unei concentrații alternative de Trigelan, în limita recomandărilor cu privire la doze.

În cazul în care este necesară o cantitate mai mică de levodopa, doza totală zilnică de Trigelan trebuie redusă fie prin scăderea frecvenței de administrare, cu prelungirea intervalului de timp dintre administrarea dozelor, fie prin scăderea concentrației de Trigelan la o administrare.

Dacă se utilizează și alte medicamente care conțin levodopa concomitent cu comprimatele de Trigelan, trebuie să fie respectate recomandările privind doza maximă.

Întreruperea tratamentului cu Trigelan: în cazul în care tratamentul cu Trigelan (levodopa/ carbidopa/ entacaponă) este întrerupt și pacientul este trecut la un tratament cu levodopa/inhibitor DDC fără entacaponă, este necesară ajustarea dozei celorlalte medicamente anti-parkinsoniene, în special a levodopa, pentru a obține un nivel suficient de control al simptomelor parkinsoniene.

Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea Trigelan nu au fost determinate la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu există date disponibile.

Vârstnici: nu este necesară o ajustare a dozelor de Trigelan pentru pacienții vârstnici.

Pacienți cu insuficiență hepatică: este recomandat ca Trigelan să fie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Poate fi necesară o reducere a dozei (vezi pct. 5.2.).

Pentru insuficiență hepatică severă, vezi pct. 4.3.

Pacienți cu insuficiență renală: insuficiența renală nu influențează parametrii farmacocinetici ai entacaponei. Nu au fost raportate studii efectuate în mod special asupra parametrilor farmacocinetici ai levodopa și carbidopa la pacienții cu insuficiență renală, prin urmare tratamentul cu Trigelan trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă, inclusiv cei care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 5.2.).

Mod de administrare

Fiecare comprimat trebuie luat pe cale orală, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Un comprimat conține o doză terapeutică, comprimatul putând fi administrat numai în întregime.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență hepatică severă.
- Glaucom cu unghi îngust.
- Feocromocitom.
- Administrarea concomitentă a Trigelan cu inhibitori neselectivi de monoaminoxidază (MAO-A și MAO-B) (de exemplu: fenelzină, tranilcipromină).
- Administrare concomitentă cu un inhibitor al MAO-A selectiv și cu un inhibitor MAO-B selectiv (vezi pct. 4.5).
- Antecedente de sindrom neuroleptic malign (SNM) și/sau rabdomioliză non-traumatică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Trigelan nu este recomandat pentru tratarea reacțiilor extrapiramidale induse medicamentos
- Tratamentul cu Trigelan trebuie administrat cu precauție la pacienții cu boală cardiacă ischemică, boli cardiovasculare sau pulmonare severe, astm bronșic, boli renale sau endocrine, cu antecedente de ulcere gastro-duodenale sau de convulsii.
- La pacienții cu antecedente de infarct miocardic și care prezintă aritmii reziduale atriale, nodale sau ventriculare, funcția cardiacă trebuie monitorizată cu deosebită atenție în perioada inițială de ajustare a dozei.
- Toți pacienții tratați cu Trigelan trebuie monitorizați cu atenție din punct de vedere al apariției modificărilor psihice, depresiei cu tendințe suicidare și a altor comportamente antisociale severe. Pacienții cu psihoză curentă sau în antecedente trebuie tratați cu precauție.
- Administrarea concomitentă a antipsihoticelor cu proprietăți de blocare a receptorilor dopaminergici, în special a antagoniștilor receptorilor D2, trebuie efectuată cu precauție, cu monitorizarea atentă a pacientului pentru detectarea scăderii efectului antiparkinsonian sau a agravării simptomelor parkinsoniene.
- La pacienții cu glaucom cu unghi deschis, Trigelan trebuie administrat cu precauție, presiunea intraoculară trebuie bine controlată iar pacientul atent monitorizat pentru detectarea modificărilor presiunii intraoculare.
- Trigelan poate induce hipotensiune arterială ortostatică. Prin urmare, administrarea Trigelan trebuie făcută cu grijă la acei pacienți care utilizează și alte medicamente ce pot cauza hipotensiune arterială ortostatică.
- Administrarea entacaponei în combinație cu levodopa a fost asociată cu somnolență și episoade de instalare bruscă a somnului la pacienții cu boala Parkinson, prin urmare trebuie manifestată precauție în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor (vezi pct. 4.7).
- În cadrul studiilor clinice, reacțiile adverse de tip dopaminergic, de exemplu diskinezia, au fost mai frecvente la pacienții tratați cu entacaponă concomitent cu agoniști de dopamină (precum bromcriptina), selegilină sau amantadină, în comparație cu cei la care s-a administrat placebo împreună cu această combinație. Este posibil să fie necesară ajustarea dozelor celorlalte medicamente antiparkinsoniene în cazul în care este înlocuit tratamentul cu Trigelan la un pacient care nu este tratat în mod curent cu entacaponă.

- Rabdomioliza secundară diskineziilor severe sau sindromului neuroleptic malign (SNM) a fost rareori observată la pacienții cu boală Parkinson. De aceea, orice reducere bruscă a dozei sau întreruperea tratamentului cu levodopa trebuie atent monitorizate, în special la pacienții tratați concomitent cu neuroleptice. SNM, incluzând rabdomioliza și hipertermia, se caracterizează prin simptome motorii (rigiditate, mioclonie, tremor), modificări ale stării psihice (de exemplu, agitație, confuzie, comă), hipertermie, disfuncție a sistemului nervos autonom (tahicardie, valori oscilante ale tensiunii arteriale) și creștere a valorii creatin-fosfokinazei serice. În cazuri individuale, numai unele dintre aceste simptome și/sau manifestări pot fi evidente. Diagnosticarea precoce este importantă pentru o abordare terapeutică adecvată a SNM. Apariția unui sindrom asemănător cu sindromul neuroleptic malign, incluzând rigiditate musculară, creștere a temperaturii corporale, modificări psihice și creștere a valorii creatin-fosfokinazei serice a fost raportată la întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente antiparkinsoniene. Nici SNM, nici rabdomioliza nu au fost raportate în asocierie cu tratamentul cu entacaponă în cadrul studiilor clinice controlate în care tratamentul cu entacaponă a fost întrerupt brusc. De la introducerea pe piață a entacaponei, au fost raportate cazuri izolate de SNM, în special ca urmare a reducerii bruște a dozei sau întreruperii bruște a tratamentului cu entacaponă și alte medicamente dopaminergice administrate concomitent. Dacă se consideră necesar acest lucru, înlocuirea tratamentului cu Trigelan cu cel cu levodopa și inhibitor DDC, fără entacaponă sau alt tratament dopaminergic, trebuie efectuată lent, putând fi necesară o creștere a dozei de levodopa.
- Dacă este necesară anestezie generală, tratamentul cu Trigelan poate fi continuat atât timp cât pacientului i se permite să utilizeze lichide și medicamente pe cale orală. În cazul în care tratamentul cu Trigelan trebuie întrerupt temporar, acesta poate fi reluat la aceeași doză zilnică de îndată ce administrarea medicamentelor orale redevine posibilă.
- În caz de tratament de lungă durată cu Trigelan, se recomandă evaluarea periodică a funcției hepatice, hematopoietice, cardiovasculare și renale.
- La pacienții care au prezentat diaree, se recomandă monitorizarea greutății pentru a evita o posibilă scădere excesivă a greutății. Diareea persistentă sau de lungă durată, care apare în timpul administrării entacaponei, poate fi un semn de colită. În cazul apariției diareii persistente sau de lungă durată, administrarea medicamentului trebuie întreruptă și trebuie avute în vedere efectuarea unui tratament și investigații diagnostice adecvate.
- Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru a se depista evoluția tulburărilor legate de controlul impulsurilor. Pacienții și persoanele care au grijă de aceștia trebuie să știe că, la pacienții tratați cu agonști ai dopaminei și/sau alte tratamente dopaminergice ce conțin levodopa, inclusiv Trigelan, pot apărea simptome comportamentale ale tulburărilor legate de controlul impulsurilor, inclusiv dependență patologică de jocuri de noroc, creștere a libidoului, hipersexualitate, dependență compulsivă de a cheltui sau de a cumpăra, apetit alimentar excesiv sau apetit alimentar compulsiv. Se recomandă revizuirea tratamentului dacă apar astfel de simptome.
- Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD) este o tulburare de tipul dependenței care duce la utilizarea excesivă a medicamentului, observată la unii pacienți tratați cu carbidopa/levodopa. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții și persoanele care asigură îngrijirea acestora trebuie atenționați cu privire la riscul potențial de apariție a SDD (vezi, de asemenea, pct. 4.8).
- La pacienții care prezintă anorexie progresivă, astenie și scădere în greutate într-o perioadă de timp relativ scurtă, trebuie avută în vedere o evaluare medicală generală, inclusiv a funcției hepatice.
- Levodopa/carbidopa pot determina rezultate fals pozitive în cazul testului urinar pentru cetone folosind benzi de testare, această reacție nefiind modificată prin fierberea mostrei de urină. Utilizarea metodelor cu glucozoxidază poate furniza rezultate fals-negative privind glucozuria.

Trigelan conține lactoză, ca urmare pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alte medicamente antiparkinsoniene: până în prezent nu există indicii ale unor interacțiuni care să contraindica utilizarea concomitentă a medicației antiparkinsoniene standard cu Trigelan. În cazul utilizării de doze mari, entacaponă poate afecta absorbția carbidopa. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio interacțiune cu carbidopa în condițiile schemei terapeutice recomandate (200 mg de entacaponă de până la 10 ori pe zi). Interacțiunea dintre entacaponă și selegilină a fost investigată în cadrul unor studii cu doze repetate la pacienți cu boală Parkinson tratați cu levodopa/inhibitor DDC; nu a fost observată nici o interacțiune. Atunci când este utilizată concomitent cu Trigelan, doza zilnică de selegilină nu trebuie să depășească 10 mg.

Este necesară precauție în cazul în care substanțele de mai jos sunt administrate în mod concomitent cu tratamentul cu levodopa.

Antihipertensive: în cazul în care levodopa este adăugată la tratamentul unor pacienți care utilizează deja medicamente antihipertensive, poate apărea hipotensiunea arterială posturală simptomatică. Poate fi necesară o ajustare a dozei medicamentului antihipertensiv.

Antidepresive: rareori, au fost raportate reacții incluzând hipertensiune arterială și diskinezie ca urmare a utilizării concomitente a antidepresivelor triciclice cu levodopa/carbidopa. Interacțiunile dintre entacaponă și imipramină și cele dintre entacaponă și moclobemidă au fost investigate în cadrul unor studii cu doză unică, la voluntari sănătoși. Nu au fost observate interacțiuni farmacodinamice. Un număr semnificativ de pacienți cu boală Parkinson au fost tratați cu o combinație de levodopa, carbidopa și entacaponă plus câteva substanțe active ce au inclus: inhibitori ai MAO-A, antidepresive triciclice, inhibitori ai recaptării noradrenalinei, precum: desipramina, maprotilina și venlafaxina și medicamente care sunt metabolizate de către COMT (de exemplu, compuși cu structură catecolică, paroxetină). Nu au fost observate interacțiuni farmacodinamice. Cu toate acestea, trebuie adoptată o atitudine precaută în cazul utilizării concomitente a acestor medicamente cu Trigelan (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4).

Alte substanțe active: antagoniștii receptorilor dopaminergici (de exemplu: unele antipsihotice și antiemetice), fenitoina și papaverina pot reduce efectul terapeutic al levodopa. Pacienții care utilizează aceste medicamente concomitent cu Trigelan trebuie monitorizați strict pentru detectarea scăderii răspunsului terapeutic.

Datorită afinității entacaponei față de citocromul P450 2C9 *in vitro* (vezi pct. 5.2), Trigelan are potențialul de a interfera cu substanțele active a căror metabolizare este dependentă de această izoenzimă, precum S-warfarina. Totuși, în cadrul unui studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, entacaponă nu a modificat concentrațiile plasmatice ale S-warfarinei, în timp ce ASC pentru R-warfarină a crescut, în medie, cu 18% [ÎÎ 90 11-26 %]. Valorile INR au crescut, în medie, cu 13 % [ÎÎ 90 6-19 %]. Astfel, se recomandă verificarea INR în cazul inițierii tratamentului cu Trigelan la pacienții tratați cu warfarină.

Alte forme de interacțiune: întrucât levodopa intră în competiție cu anumiți aminoacizi, absorbția Trigelan poate fi modificată la unii pacienți care au o dietă hiperproteică.

Levodopa și entacaponă pot forma chelați cu fierul în tractul gastrointestinal. De aceea, se recomandă administrarea Trigelan și a preparatelor de fier la un interval de cel puțin 2-3 ore (vezi pct. 4.8).

Date in vitro: entacaponă se leagă de situsul II de legare al albuminei umane, care leagă și alte câteva medicamente, incluzând diazepamul și ibuprofenul. Conform studiilor *in vitro*, nu sunt de așteptat fenomene semnificative de dislocare, la concentrațiile plasmatice terapeutice ale medicamentelor. În mod corespunzător, până în prezent nu au existat indicii ale unor asemenea interacțiuni.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea combinației levodopa/carbidopa/entacaponă la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice ale substanțelor active luate separat asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Trigelan nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă se apreciază că beneficiul obținut pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Levodopa se excretă în laptele matern la om. Există dovezi conform cărora alăptarea este inhibată în cursul tratamentului cu levodopa. Carbidopa și entacaponă au fost excretate în lapte la animale, dar nu se cunoaște dacă sunt excretate în laptele matern la om. Gradul de siguranță al utilizării levodopa, carbidopa sau entacaponei pentru sugari nu este cunoscut. Femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Trigelan.

Fertilitatea

Nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității în cadrul studiilor non-clinice cu entacaponă, carbidopa sau levodopa administrate în monoterapie. Nu s-au efectuat studii de fertilitate la animale cu combinații de entacaponă, carbidopa și levodopa.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Trigelan poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Administrate împreună, levodopa, carbidopa și entacaponă pot cauza amețală și hipotensiune arterială ortostatică simptomatică. Prin urmare, trebuie manifestată o atitudine precaută în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

Pacienții tratați cu Trigelan care prezintă somnolență și/sau episoade de instalare rapidă a somnului trebuie instruiți să nu conducă vehicule și să evite să desfășoare activități în care o scădere a atenției i-ar putea expune, pe ei sau pe alții, la risc de vătămare corporală gravă sau deces (de exemplu, folosirea utilajelor), până la rezolvarea acestor episoade cu caracter recurent (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în cazul Trigelan sunt diskineziile, care apar la aproximativ 19% din pacienți; simptomele gastro-intestinale incluzând greața și diareea, care apar la aproximativ 15% și, respectiv 12% din pacienți; durerile musculare, musculoscheletale și ale țesutului conjunctiv, care apar la aproximativ 12% din pacienți; precum și o colorație roșie-brună, inofensivă a urinei (cromaturie), care apare la aproximativ 10% din pacienți. În cadrul studiilor clinice cu Trigelan sau entacaponă combinată cu levodopa/inhibitor de DDC au fost identificate reacții adverse grave de tipul hemoragiei gastro-intestinale (mai puțin frecvent) sau angioedemului (rar). În cazul utilizării Trigelan pot apărea hepatita gravă cu caracteristici predominant colestatice, rabdomioliza și sindromul neuroleptic malign, deși nu au fost identificate cazuri în datele provenite din studii clinice.

b. Rezumatul tabelar al reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse, prezentate în Tabelul 1, au fost acumulate atât din datele însumate a unsprezece studii clinice efectuate în regim dublu-orb la 3320 pacienți (1810 pacienți tratați cu Trigelan sau entacaponă combinată cu levodopa/inhibitor de DDC și 1420 pacienți la care s-a administrat placebo combinat cu levodopa/inhibitor de DDC sau carbegolină combinată cu levodopa/inhibitor de DDC), cât și din experiența ulterioară punerii pe piață a entacaponei în cadrul combinației entacaponă cu levodopa/inhibitor de DDC.

Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea frecvenței, începând cu cele mai frecvente, după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile, întrucât nu poate fi dedusă o estimare validă din studiile clinice sau epidemiologice).

Tabelul 1. Reacții adverse

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: Anemie
Mai puțin frecvente: Trombocitopenie

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: Scădere a greutateii corporale*, scădere a apetitului alimentar*

Tulburări psihice

Frecvente: Depresie, halucinații, stare confuzională*, vise anormale*, anxietate, insomnie
Mai puțin frecvente: Psihoză, agitație*
Cu frecvență necunoscută: Comportament suicidal, sindrom de dereglare a dopaminei

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Diskinezie*
Frecvente: Parkinsonism agravat (de exemplu bradikinezie)*, tremor, fenomen on-off, distonie, tulburări mentale (de exemplu tulburări de memorie, demență), somnolență, amețeli*, cefalee
Cu frecvență necunoscută: Sindrom neuroleptic malign*

Tulburări oculare

Frecvente: Vedere încețoșată

Tulburări cardiace

Frecvente: Evenimente de boală cardiacă ischemică, altele decât infarctul miocardic (de exemplu, angina pectorală)**, ritm cardiac neregulat
Mai puțin frecvente: Infarct miocardic**

Tulburări vasculare:

Frecvente: Hipotensiune arterială ortostatică, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente: Hemoragie gastro-intestinală

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: Dispnee

Tulburări gastrointestinale

Foarte frecvente: Diaree*, greață*
Frecvente: Constipație*, vărsături*, dispepsie, durere și disconfort abdominal*, xerostomie*
Mai puțin frecvente: Colită*, disfagie

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: Rezultate anormale ale testelor hepatice*
Cu frecvență necunoscută: Hepatită cu caracteristici predominant colestatice (vezi pct. 4.4)*

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Erupecție cutanată tranzitorie*, hiperhidroză

Mai puțin frecvente:	Modificări ale culorii altor segmente în afară de urină (de exemplu piele, unghii, păr, transpirație)*
Rare:	Angioedem
Cu frecvență necunoscută:	Urticarie*

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente:	Dureri musculare, musculoscheletale și ale țesutului conjunctiv*
Frecvente:	Spasme musculare, artralgie
Cu frecvență necunoscută:	Rabdomioliză*

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte frecvente:	Cromaturie*
Frecvente:	Infecții ale tractului urinar
Mai puțin frecvente:	Retenție urinară

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente:	Dureri toracice, edem periferic, cădere, tulburări ale mersului, astenie, oboseală
Mai puțin frecvente:	Stare generală de rău

*Reacțiile adverse atribuibile în principal entacaponei sunt mai frecvente (cu o diferență de frecvență de cel puțin 1% în datele obținute în studiile clinice) în cazul utilizării entacaponei decât în cazul utilizării combinației levodopa/inhibitor de DDC în monoterapie. Vezi secțiunea c.

**Ratele incidenței infarctului miocardic și a altor evenimente de boală cardiacă ischemică (0,43% și, respectiv, 1,54%) sunt derivate din analiza a 13 studii desfășurate în regim dublu-orb, în care au fost înrolați 2082 pacienți cu fluctuații motorii la sfârșitul intervalului de administrare, tratați cu entacaponă.

c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse atribuibile în principal entacaponei sunt mai frecvente în cazul utilizării entacaponei decât în cazul utilizării combinației levodopa/inhibitor de DDC în monoterapie și sunt indicate printr-un asterisc în Tabelul 1, secțiunea 4.8 b. Unele din aceste reacții adverse se leagă de activitatea dopaminergică crescută (de exemplu diskinezie, greață și vărsături) și apar cel mai adesea la începutul tratamentului. Reducerea dozei de levodopa scade severitatea și frecvența acestor reacții dopaminergice. Puține reacții adverse sunt cunoscute ca fiind direct atribuibile substanței active entacaponă, acestea incluzând diareea și colorația roșie-brună a urinei. În unele cazuri, entacaponă poate să provoace și modificarea culorii pielii, unghiilor, părului și transpirației. Alte reacții adverse indicate printr-un asterisc în Tabelul 1, secțiunea 4.8 b, sunt marcate fie pe baza apariției lor mai frecvente (cu o diferență de frecvență de cel puțin 1%) în datele provenite din studiile clinice, în cazul utilizării entacaponei față de utilizarea combinației levodopa/inhibitor de DDC, fie pe baza raportărilor de siguranță în cazuri individuale, primite după punerea pe piață a entacaponei.

Convulsiile au apărut rareori în cazul tratamentului cu levodopa/carbidopa; cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație de tip cauzal cu tratamentul cu levodopa/carbidopa.

Tulburări legate de controlul impulsurilor: dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, dependența compulsivă de a cheltui sau de a cumpăra, apetitul alimentar excesiv sau apetitul alimentar compulsiv pot apărea la pacienții tratați cu agoniști ai dopaminei și/sau alte tratamente dopaminergice ce conțin levodopa, inclusiv Trigelan (vezi pct. 4.4).

Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD) este o tulburare de tipul dependenței observată la unii pacienți tratați cu carbidopa/levodopa. Pacienții afectați prezintă un model compulsiv de utilizare

necorespunzătoare a medicamentelor dopaminergice peste dozele adecvate pentru controlul simptomelor motorii care în unele cazuri duce la diskinezie severă (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Combinăția terapeutică de entacaponă și levodopa a fost asociată cu cazuri izolate de somnolență excesivă pe perioada zilei și episoade de instalare rapidă a somnului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la

Agentia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Datele ulterioare punerii pe piață includ cazuri izolate de supradozaj în care cele mai mari doze zilnice raportate de levodopa și entacaponă au fost de cel puțin 10000 mg și 40000 mg. În aceste cazuri de supradozaj, simptomele și semnele acute au inclus agitație, stare de confuzie, comă, bradicardie, tahicardie ventriculară, respirație de tip Cheyne-Stokes, modificări ale culorii pielii, limbii și conjunctivei, precum și cromaturie. Abordarea terapeutică a supradozajului acut cu Trigelan este similară cu cea din cazul supradozajului acut cu levodopa. Totuși, piridoxina nu este eficientă în contracararea acțiunii Trigelan. Se recomandă spitalizare și măsuri generale de susținere, cu lavaj gastric imediat și administrarea de doze repetate de cărbune activat în perioada următoare. Acesta poate facilita eliminarea entacaponei, în special prin scăderea absorbției/reabsorbției din tractul gastrointestinal. Trebuie urmărită îndeaproape funcționarea în parametri normali a sistemului respirator, circulator și renal și trebuie luate măsurile adecvate de susținere. Trebuie inițiată monitorizarea EKG pentru urmărirea cu atenție a pacientului cu privire la posibilele apariții ale aritmiilor. Dacă este necesar, va fi administrat un tratament antiaritmie adecvat. Trebuie avută în vedere posibilitatea ca pacientul să fi luat și alte substanțe active, în plus față de Trigelan. Valoarea dializei în cadrul abordării terapeutice a supradozajului nu este cunoscută.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente anti-parkinsoniene, dopa și derivați de dopa, codul ATC: N04BA03

Conform cunoștințelor disponibile în prezent, simptomele bolii Parkinson sunt legate de depleția de dopamină la nivelul corpului striat. Dopamina nu traversează bariera hematoencefalică. Levodopa, precursorul dopaminei, traversează bariera hematoencefalică și ameliorează simptomele bolii. Întrucât levodopa este metabolizată intens la nivel periferic, numai o mică parte din doza administrată ajunge la nivelul sistemului nervos central în cazul administrării de levodopa fără inhibitori ai enzimelor de metabolizare.

Carbidopa și benserazida reprezintă inhibitori ai DDC periferice, cu rolul de a reduce metabolizarea periferică a levodopa la dopamină, crescând astfel cantitatea de levodopa disponibilă pentru creier. Reducerea decarboxilării levodopa cu ajutorul administrării concomitente de inhibitor DDC face posibilă utilizarea unei doze mai mici de levodopa, reducând astfel incidența reacțiilor adverse precum greața.

Odată cu inhibarea decarboxilazei de către un inhibitor DDC, catecol-O-metiltransferaza (COMT) devine principala cale metabolică periferică pentru catalizarea conversiei levodopa la 3-O-metildopa (3-OMD), un metabolit al levodopa cu potențial nociv. Entacapona reprezintă un inhibitor COMT reversibil, specific și cu acțiune predominant periferică, destinat administrării concomitente cu levodopa. Entacapona micșorează rata clearance-ului levodopa din fluxul sanguin, ducând la o valoare crescută a ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) în cadrul profilului farmacocinetic al levodopa. În consecință, răspunsul clinic obținut după administrarea fiecărei doze de levodopa este unul sporit și prelungit.

Dovezile privind efectele terapeutice ale Trigelan se bazează pe două studii dublu-orb de fază III, în care la 376 de pacienți cu boală Parkinson ce prezentau fluctuații motorii la sfârșitul intervalului de administrare s-au administrat fie entacaponă, fie placebo, în asociere cu fiecare doză de levodopa/inhibitor DDC. Perioada ON zilnică, cu și fără entacaponă, a fost înregistrată de pacienți la domiciliu în jurnale de studiu. În primul studiu, entacapona a crescut valoarea medie zilnică a perioadei ON cu 1 oră 20 minute (ÎI 95% 45 minute, 1 oră 56 minute) față de momentul inițial. Aceasta corespunde unei creșteri de 8,3% a proporției zilnice reprezentate de perioada ON. În mod corespunzător, scăderea proporției zilnice reprezentate de perioada OFF a fost de 24% în grupul tratat cu entacaponă și de 0% în cel la care s-a administrat placebo. În cel de-al doilea studiu, proporția medie zilnică a perioadei ON a crescut cu 4,5% (ÎI 95% 0,93%, 7,97 %) față de momentul inițial. Aceasta este echivalentă cu o creștere medie a perioadei ON zilnice de 35 minute. În mod corespunzător, scăderea proporției zilnice reprezentate de perioada OFF a fost de 18% în grupul tratat cu entacaponă și de 5% în cel la care s-a administrat placebo. Deoarece efectele comprimatelor de Trigelan sunt echivalente cu cele ale comprimatelor de entacaponă 200 mg administrate în mod concomitent cu medicamentele care conțin combinația carbidopa/levodopa cu eliberare standard disponibile pe piață, în doze corespunzătoare, aceste rezultate pot fi utilizate și pentru descrierea efectelor Trigelan.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici generale ale substanțelor active

Absorbție/distribuție: există variații substanțiale inter- și intra-individuale în ceea ce privește absorbția levodopa, carbidopa și entacaponei. Atât levodopa cât și entacapona prezintă un ritm rapid de absorbție și eliminare. Viteza de absorbție și eliminare pentru carbidopa este puțin mai mică în comparație cu levodopa. În cazul administrării separate, fără celelalte două substanțe active, biodisponibilitatea este de 15 - 33 % pentru levodopa, de 40 -70 % pentru carbidopa și de 35 % pentru entacaponă, după o doză de 200 mg administrată oral. Mesele bogate în aminoacizi neutri, cu moleculă mare, pot întârzia sau reduce absorbția levodopa. Alimentația nu modifică în mod semnificativ absorbția entacaponei. Volumul de distribuție are valori moderat scăzute atât pentru levodopa (V_d 0,36 – 1,6 l/kg) cât și pentru entacaponă ($V_{d_{se}}$ 0,27 l/kg), în timp ce referitor la carbidopa nu există date disponibile.

Levodopa se leagă de proteinele plasmatică numai într-o măsură mică, de aproximativ 10-30 % iar pentru carbidopa această cifră este de aproximativ 36%, în timp ce entacapona se leagă în mod considerabil de proteinele plasmatică (aproximativ 98 %), în principal de albumina serică. La concentrațiile plasmatică terapeutice, entacapona nu dislocă alte substanțe active cu grad semnificativ de legare (de exemplu warfarina, acidul salicilic, fenilbutazona sau diazepamul) și nici nu este dislocată într-o măsură semnificativă de niciuna dintre aceste substanțe, aflate la concentrații plasmatică terapeutice sau mai mari.

Metabolizare și eliminare: levodopa este metabolizată extensiv la diverși metaboliți. Cele mai importante căi de metabolizare sunt decarboxilarea prin intermediul dopa decarboxilazei (DDC) și O-metilarea prin intermediul catecol-O-metiltransferazei (COMT).

Carbidopa este metabolizată la doi metaboliți principali, care sunt excretați în urină sub formă de glucuronoconjugați și compuși neconjugați. Aproximativ 30 % din cantitatea totală excretată urinar este reprezentată de carbidopa în formă nemodificată.

Entacaponă este metabolizată aproape complet înainte de excreția prin urină (10 până la 20%) și prin bilă/materii fecale (80 până la 90%). Principala cale metabolică este glucuronoconjugarea entacaponei și a metabolitului său activ, izomerul cis, fiind responsabilă pentru aproximativ 5% din cantitatea plasmatică totală.

Valoarea totală a clearance-ului pentru levodopa se situează în jurul valorilor de 0,55 – 1,38 l/kg și oră, iar pentru entacaponă în jurul valorii de 0,70 l/kg și oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) este de 0,6– 1,3 ore pentru levodopa, de 2 -3 ore pentru carbidopa și de 0,4 – 0,7 ore pentru entacaponă, în condiții de administrare separată.

Datorită valorilor mici ale timpilor de înjumătățire plasmatică prin eliminare, nu are loc o acumulare reală de levodopa sau entacaponă în cazul administrării de doze repetate.

Datele provenite din studiile *in vitro* pe preparate microzomale din țesut hepatic uman au indicat faptul că entacaponă inhibă citocromul P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entacaponă a prezentat un nivel scăzut sau absent al inhibării celorlalte tipuri de izoenzime ale P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A și CYP2C19); vezi pct. 4.5.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Vârstnici: în condițiile administrării fără carbidopa și entacaponă, absorbția levodopa este mai mare iar eliminarea se face mai încet la persoanele vârstnice decât la persoanele tinere. Pe de altă parte, în cazul administrării combinate a carbidopa cu levodopa, absorbția levodopa este similară la persoanele vârstnice și la cele tinere, dar ASC rămâne de 1,5 ori mai mare la persoanele vârstnice din cauza scăderii, odată cu vârsta, a activității DDC și a clearance-ului. Nu există diferențe semnificative din punct de vedere al ASC pentru carbidopa sau entacaponă între persoanele tinere (45 – 64 de ani) și cele vârstnice (65 – 75 de ani).

Sex: biodisponibilitatea levodopa este semnificativ mai mare la femei decât la bărbați. În cadrul studiilor de farmacocinetică cu privire la Trigelan, biodisponibilitatea levodopa a fost semnificativ mai mare la femei decât la bărbați, în principal datorită diferenței de greutate corporală, în timp ce, pe de altă parte, nu a fost constatată nicio diferență de la un sex la altul pentru carbidopa și entacaponă.

Insuficiență hepatică: metabolizarea entacaponei este încetinită la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh clasa A și B), fapt ce duce la o creștere a concentrației plasmatice de entacaponă, atât în faza de absorbție cât și în cea de eliminare (vezi pct. 4.2 și 4.3). Nu au fost raportate studii de farmacocinetică efectuate în mod special pentru carbidopa și levodopa la pacienți cu insuficiență hepatică; cu toate acestea, se recomandă ca administrarea Trigelan să se facă cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Insuficiență renală: insuficiența renală nu influențează parametrii farmacocinetici ai entacaponei. Nu au fost raportate studii de farmacocinetică efectuate în mod special pentru carbidopa și levodopa la pacienți cu insuficiență renală. Cu toate acestea, poate fi luat în considerare un interval mai lung între administrarea dozelor de Trigelan la pacienții care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice referitoare la levodopa, carbidopa și entacaponă, testate separat sau în combinație, nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind siguranța, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. În cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate de entacaponă a fost observată anemia, cel mai probabil

determinată de proprietățile entacaponei de chelare a fierului. Referitor la toxicitatea entacaponei asupra funcției de reproducere, au fost observate scăderea greutateii feteșilor și o ușoară întârziere a dezvoltării osoase la iepuri, cărora li s-au administrat doze ce au determinat valori de expunere sistemică similare celor induse de utilizarea dozelor din intervalul terapeutic. Atât levodopa, cât și combinațiile de carbidopa și levodopa au cauzat malformații scheletale și viscerale la iepuri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină
Poloxamer 188
Hidroxiopropilceluloză
Lactoză monohidrat

Film:

<50mg/12,5mg/200mg; 100mg/25mg/200mg; 150mg/37,5mg/200mg>

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Glicerol
Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172)
Stearat de magneziu
Polisorbat 80
Hidroxiopropilceluloză

<200mg/50mg/200mg>

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Glicerol
Oxid roșu de fer (E 172)
Stearat de magneziu
Polisorbat 80
Hidroxiopropilceluloză

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

Numai pentru flacoane:

Termen de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 3 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Numai pentru blistere: a se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Numai pentru flacoane: a se păstra în ambalajul original iar flaconul trebuie ținut bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Trigelan este disponibil în cutii cu flacoane din PEÎD, prevăzute cu capac cu sigiliu din Al și un recipient cu silicagel și în cutii cu blistere din Al/Al care conțin 30 sau 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13627/2020/01-04
13628/2020/01-04
13629/2020/01-04
13630/2020/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Februarie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2020