

9475/2016/01-26

9476/2016/01-26

9477/2016/01-26

9478/2016/01-26

9479/2016/01-26

9480/2016/01-26

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 50 mg/12,5 mg/200 mg comprimate filmate
Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 75 mg/18,75 mg/200 mg comprimate filmate
Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 100 mg/25 mg/200 mg comprimate filmate
Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 125 mg/31,25 mg/200 mg comprimate filmate
Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 150 mg/37,5 mg/200 mg comprimate filmate
Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 175 mg/43,75 mg/200 mg comprimate filmate
Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 200 mg/50 mg/200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 50 mg/12,5 mg/200 mg comprimate filmate:
Fiecare comprimat filmat conține levodopa 50 mg, carbidopa 12,5 mg și entacaponă 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 80 mg.

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 75 mg/18,75 mg/200 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține levodopa 75 mg, carbidopa 18,75 mg și entacaponă 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 80 mg.

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 100 mg/25 mg/200 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține levodopa 100 mg, carbidopa 25 mg și entacaponă 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 80 mg și roșu allura AC (E129) 2,1 mg.

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 125 mg/31,25 mg/200 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține levodopa 125 mg, carbidopa 31,25 mg și entacaponă 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 80 mg.

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 150 mg/37,5 mg/200 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține levodopa 150 mg, carbidopa 37,5 mg și entacaponă 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 80 mg și carmoizină (E122) 2,9 mg.

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 175 mg/43,75 mg/200 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține levodopa 175 mg, carbidopa 43,75 mg și entacaponă 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 80 mg.

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 200 mg/50 mg/200 mg comprimate filmate:
Fiecare comprimat filmat conține levodopa 200 mg, carbidopa 50 mg și entacaponă 200 mg.
Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat filmat conține lactoză 80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 50 mg/12,5 mg/200 mg comprimate filmate:
Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare brun deschis, marcat cu „50” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față. Dimensiuni: diametru de aproximativ 14 mm

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 75 mg/18,75 mg/200 mg comprimate filmate:
Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare portocaliu deschis, marcat cu „75” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față. Dimensiuni: aproximativ 16x10 mm.

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 100 mg/25 mg/200 mg comprimate filmate:
Comprimat filmat oblong, biconvex, de culoare roșu deschis, marcat cu „100” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față. Dimensiuni: aproximativ 17x9 mm.

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 125 mg/31,25 mg/200 mg comprimate filmate:
Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare brun-gălbui, marcat cu „125” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față. Dimensiuni: diametru de aproximativ 14 mm.

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 150 mg/37,5 mg/200 mg comprimate filmate:
Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare roșu închis, marcat cu „150” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față. Dimensiuni: aproximativ 16x10 mm.

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 175 mg/43,75 mg/200 mg comprimate filmate:
Comprimat filmat de formă elipsoidală, biconvex, de culoare brun pal, marcat cu „175” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față. Dimensiuni: aproximativ 17x10 mm.

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 200 mg/50 mg/200 mg comprimate filmate:
Comprimat filmat oblong, biconvex, de culoare brună, marcat cu „200” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față. Dimensiuni: aproximativ 17x9 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 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 modificarea atentă a dozei de levodopa, la fiecare pacient. De preferință, optimizarea dozei zilnice trebuie să se facă utilizând una dintre cele

șapte concentrații disponibile ale comprimatelor (Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 50 mg/12,5 mg/200 mg, Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 75 mg/18,75 mg/200 mg, Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 100 mg/25 mg/200 mg, Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 125 mg/31,25 mg/200 mg, Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 150 mg/37,5 mg/200 mg, Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 175 mg/43,75 mg/200 mg sau Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 200 mg/50 mg/200 mg levodopa/carbidopa/entacaponă).

Pacienții trebuie instruiți să utilizeze numai un comprimat de Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva pentru fiecare administrare. Pacienții care utilizează mai puțin de 70-100 mg carbidopa pe zi sunt mai susceptibili de a prezenta greață și vărsături. Experiența referitoare la doze zilnice totale de carbidopa mai mari de 200 mg este limitată, dar doza zilnică maximă recomandată pentru entacaponă este de 2000 mg, prin urmare, doza maximă este de 10 comprimate pe zi în cazul administrării Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 50 mg/12,5 mg/200 mg, Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 75 mg/18,75 mg/200 mg, Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 100 mg/25 mg/200 mg, Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 125 mg/31,25 mg/200 mg și Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 150 mg/37,5 mg/200 mg. Zece comprimate de Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 150 mg/37,5 mg/200 mg sunt echivalente cu o doză de 375 mg de carbidopa pe zi. Conform acestei doze zilnice de carbidopa, doza zilnică maximă recomandată în cazul administrării Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 175 mg/43,75 mg/200 mg este de 8 comprimate pe zi, iar în cazul administrării Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 200 mg/50 mg/200 mg este de 7 comprimate pe zi.

De obicei, Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 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 sub formă de comprimate la terapia cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva

a. Pacienții tratați în prezent cu entacaponă și levodopa/carbidopa sub formă de comprimate cu eliberare standard, în doze egale cu concentrațiile comprimatelor de Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva, pot fi trecuți direct la tratamentul cu comprimate de Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva echivalente.

De exemplu, un pacient care utilizează un comprimat de levodopa/carbidopa 50 mg/12,5 mg împreună cu un comprimat de entacaponă 200 mg de patru ori pe zi poate lua un comprimat de Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 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 Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva la pacienții tratați în prezent cu entacaponă și levodopa/carbidopa în doze care nu sunt egale cu cele ale comprimatelor de Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 50 mg/12,5 mg/200 mg (sau 75 mg/18,75 mg/200 mg sau 100 mg/25 mg/200 mg sau 125 mg/31,25 mg/200 mg sau 150 mg/37,5 mg/200 mg sau 175 mg/43,75 mg/200 mg sau 200 mg/50 mg/200 mg), doza de Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva trebuie determinată prin ajustare atentă, pentru obținerea unui răspuns clinic optim. După inițierea tratamentului, doza de Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva trebuie ajustată pentru a corespunde, cât mai mult posibil, dozei zilnice totale de levodopa utilizată în prezent.

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

Cum se face trecerea pacienților care nu sunt tratați, în prezent, cu entacaponă la tratamentul cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva

Inițierea unui tratament cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 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 sub formă de comprimate cu eliberare standard. Cu toate acestea, nu se recomandă o trecere directă de la terapia cu levodopa/inhibitor DDC la tratamentul cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva în cazul acelor pacienți care prezintă diskinezie sau la care doza zilnică de levodopa este mai mare de 800 mg. La acești pacienți se recomandă ca, înainte de trecerea la tratamentul cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva, să se introducă administrarea de entacaponă ca tratament separat (comprimate care conțin 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 fi necesară reducerea dozei de levodopa cu 10-30% în perioada primelor câteva zile, mergând până la primele câteva săptămâni, după inițierea tratamentului cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva. 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 administrărilor și/sau utilizarea unei alte concentrații Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva, în limita recomandărilor schemelor terapeutice.

În cazul în care este necesară o cantitate mai mică de levodopa, doza zilnică totală de Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva trebuie redusă fie prin scăderea frecvenței de administrare, cu prelungirea intervalului de timp dintre utilizarea dozelor, fie prin scăderea dozei de Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva în cadrul unei administrări.

Dacă se utilizează și alte medicamente care conțin levodopa, concomitent cu comprimatele de Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva, trebuie respectate recomandările privind doza maximă.

Oprirea tratamentului cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva:

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea levodopa/carbidopa/entacaponă nu au fost determinate la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici:

Nu este necesară ajustarea dozelor de Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva pentru vârstnici.

Insuficiență hepatică

Se recomandă ca Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva să fie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Poate fi necesară reducerea dozei (vezi pct. 5.2.). Pentru insuficiența hepatică severă, vezi pct. 4.3.

Insuficiență renală

Insuficiența renală nu influențează parametri 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 levodopa/carbidopa/entacaponă 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 administrat pe cale orală, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Un comprimat conține o doză de tratament, 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 închis.
- Feocromocitom.
- Administrarea concomitentă de Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva cu inhibitori neselectivi de monoamin-oxidază (MAO-A și MAO- B) (de exemplu, fenelzină, tranilcipromină).
- Administrarea concomitentă cu un inhibitor MAO-A selectiv și 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

- Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva nu este recomandat pentru tratarea reacțiilor extrapiramidale induse medicamentos.
- Tratamentul cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva trebuie administrat cu precauție la pacienții cu boală cardiacă ischemică, boli cardiovasculare sau pulmonare severe, astm bronșic, boli renale sau endocrine, cu antecedente de ulcer gastroduodenal sau convulsii.
- La pacienții cu infarct miocardic în antecedente și care prezintă aritmii atriale, nodale sau ventriculare reziduale, funcția cardiacă trebuie monitorizată cu deosebită atenție în perioada inițială de stabilire a dozei.
- Toți pacienții tratați cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva trebuie monitorizați cu atenție din punctul de vedere al apariției modificărilor psihice, depresiei cu tendințe suicidare și 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 antagoniștii receptorilor D2, trebuie efectuată cu precauție, cu monitorizarea atentă a pacientului pentru detectarea scăderii efectului antiparkinsonian sau a agravării simptomelor parkinsoniene.
- Pacienții cu glaucom cronic cu unghi deschis pot utiliza tratament cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva, efectuat cu precauție, cu un bun control al presiunii intraoculare și monitorizarea atentă a pacientului pentru detectarea modificărilor presiunii intraoculare.
- Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva poate induce hipotensiune arterială ortostatică. Prin urmare, administrarea Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva trebuie făcută cu precauție la acei pacienți care utilizează concomitent alte medicamente ce pot induce 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 des întâlnite la pacienții care au utilizat concomitent entacaponă și agoniști de dopamină (cum este bromcriptina), selegilină sau amantadină, prin comparație cu cei la care s-a administrat placebo concomitent cu această combinație. Este posibil să fie necesară ajustarea dozelor celorlalte medicamente antiparkinsoniene în cazul în care se efectuează înlocuirea tratamentului cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva la un pacient care nu utilizează entacaponă.
- Rabdomioliza secundară diskineziilor severe sau sindromului neuroleptic malign (SNM) a fost rareori observată la pacienții cu boală Parkinson. De aceea, în cazul oricărei reduceri bruște a dozei sau al întreruperii tratamentului cu levodopa, pacienții trebuie ținuți sub o atentă observație,

în special cei care utilizează și 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 vegetativ (tahicardie, labilitate a valorilor tensiunii arteriale) și creștere a creatin-fosfokinazei serice. În cazuri individuale, numai unele dintre aceste simptome și/sau constatări pot fi evidente. Diagnosticarea precoce este importantă pentru abordarea terapeutică eficientă a SNM. În cazul întreruperii bruște a tratamentului cu medicamente antiparkinsoniene, a fost raportată apariția unui sindrom asemănător cu sindromul neuroleptic malign, incluzând rigiditate musculară, creștere a temperaturii corporale, modificări psihice și creștere a concentrațiilor plasmatice ale creatin-fosfokinazei. Nici SNM și nici rabdomioliza nu au fost raportate în asociere 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 opririi sau întreruperii bruște a tratamentului cu entacaponă și alte medicamente dopaminergice utilizate concomitente. Dacă se consideră necesar acest lucru, înlocuirea tratamentului cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 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 anestezia generală, tratamentul cu levodopa/carbidopa/entacaponă poate fi continuat atât timp cât pacientului i se poate permite să utilizeze în continuare lichide și medicamente administrate pe cale orală. În cazul în care tratamentul cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva trebuie întrerupt temporar, acesta poate fi reluat la aceeași doză zilnică, de îndată ce administrarea orală a medicamentelor redevine posibilă.
- În perioadele prelungite de tratament cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva se recomandă evaluarea periodică a funcțiilor 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 diareei persistente sau de lungă durată, administrarea medicamentului trebuie întreruptă și trebuie avute în vedere efectuarea unui tratament și a unor investigații diagnostice adecvate.
- Pacienții trebuie monitorizați în mod regulat pentru a se depista evoluția tulburărilor legate de controlul impulsurilor. Pacienții și persoanele care au grijă de aceștia trebuie să știe că pot apărea simptome comportamentale ale tulburărilor legate de controlul impulsurilor, inclusiv dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, dependența compulsivă de a cheltui sau de a cumpăra, apetit alimentar excesiv sau apetit alimentar compulsiv la pacienții tratați cu agonști ai dopaminei și/sau alte tratamente dopaminergice ce conțin levodopa, inclusiv Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva. Dacă apar astfel de simptome, se recomandă revizuirea tratamentului.
- 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 poate determina rezultate fals pozitive în cazul testului urinar pentru cetone cu bandelete de testare, această reacție nefiind modificată prin fierberea mostrei de urină. Utilizarea metodelor cu glucoz-oxidază poate furniza rezultate fals-negative privind glucozuria.
- Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva conține lactoză. 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.
- Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 100 mg/25 mg/200 mg comprimate filmate conține roșu allura AC (E129). Poate cauza reacții alergice.
- Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 150 mg/37,5 mg/200 mg comprimate filmate conține carmoizină (E122). Poate cauza reacții alergice.

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 și a levodopa/carbidopa/entacaponă.

Atunci când este utilizată în doze mari, entacaponă poate modifica 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, efectuate la pacienți cu boală Parkinson tratați cu levodopa/inhibitor DDC și nu a fost observată nicio interacțiune. Atunci când selegilina este utilizată concomitent cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva, doza zilnică de selegilină nu trebuie să depășească 10 mg.

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

Antihipertensive

În cazul în care levodopa este adăugată la tratamentul pacienților care utilizează deja antihipertensive, poate apărea hipotensiune arterială posturală simptomatică. Poate fi necesară o ajustare a dozei medicamentului antihipertensiv.

Antidepresive

Rareori, au fost raportate reacții incluzând hipertensiune arterială și diskinezie în cazul utilizării concomitente a antidepresivelor triciclice și a levodopa/carbidopa. Interacțiunile dintre entacaponă și imipramină și cele dintre entacaponă și moclobemidă au fost investigate în cadrul unor studii cu doză unică efectuate la voluntari sănătoși. Nu au fost observate interacțiuni farmacodinamice. Un număr semnificativ de pacienți cu boala Parkinson au fost tratați cu o combinație de levodopa, carbidopa și entacaponă concomitent cu câteva substanțe active ce au inclus inhibitori ai MAO-A, antidepresive triciclice, inhibitori ai recaptării noradrenalinei, cum sunt desipramina, maprotilina și venlafaxina și medicamente care sunt metabolizate de către COMT (de exemplu, substanțe cu structură cateolică, paroxetina). Nu au fost observate interacțiuni farmacodinamice. Cu toate acestea, administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva trebuie efectuată cu precauție (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 Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva trebuie observați îndeaproape pentru detectarea scăderii răspunsului terapeutic.

In vitro, datorită afinității entacaponei față de citocromul P450 2C9 (vezi pct. 5.2),

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva are potențialul de a interfera cu substanțele active a căror metabolizare este dependentă de această izoenzimă, cum este L-warfarina. Totuși, în cadrul unui studiu de interacțiune, efectuat la voluntari sănătoși, entacaponă nu a modificat concentrațiile plasmatice ale L-warfarinei, în timp ce ASC pentru D-warfarină a crescut, în medie, cu 18% [I₉₀ 11-26 %]. Valorile INR au crescut, în medie, cu 13 % [I₉₀ 6-19 %]. Astfel, se recomandă verificarea INR în cazul inițierii tratamentului cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva la pacienții care utilizează warfarină.

Alte tipuri de interacțiuni

Întrucât levodopa intră în competiție cu anumiți aminoacizi, absorbția

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva poate fi modificată la unii pacienți care au o dietă hiperproteică.

Dacă se administrează concomitent cu fier, levodopa și entacaponă pot forma chelați în tractul gastrointestinal. De aceea, se recomandă administrarea Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva și a

preparatelor care conțin fier la un interval de cel puțin 2-3 ore (vezi pct. 4.8).

Date obținute *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*, la concentrațiile terapeutice ale medicamentelor, nu sunt de așteptat fenomene semnificative de dislocare. În concordanță cu aceste date, 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 asupra funcției de reproducere ale substanțelor componente administrate în monoterapie (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul 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 sunt excretate în lapte la animale, dar nu se cunoaște dacă ele sunt excretate în laptele matern la om. Siguranța levodopa, carbidopa sau entacaponă la sugari nu este cunoscută. Femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva.

Fertilitatea

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

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

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva poate avea influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Administrate în asociere levodopa, carbidopa și entacaponă pot cauza amețeli și hipotensiune arterială ortostatică simptomatică. Prin urmare, este necesară precauție în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

Pacienții tratați cu Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva și care prezintă somnolență și/sau episoade de instalare bruscă a somnului trebuie instruiți să nu conducă vehicule și să evite să desfășoare activități (de exemplu, folosirea utilajelor) în care o scădere a atenției i-ar putea supune, pe ei sau pe alții, unui risc de vătămare corporală gravă sau deces, 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 utilizării combinației levodopa/carbidopa/entacaponă 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 levodopa/carbidopa/entacaponă sau cu entacaponă în asociere cu levodopa/inhibitor de DDC au fost identificate reacții adverse grave de tipul hemoragiei gastro-intestinale (mai puțin frecventă) sau angioedemului (rar). În cazul administrării de levodopa/carbidopa/entacaponă pot apărea hepatită gravă cu caracteristici predominant colestatice, rabdomioliză și sindrom neuroleptic malign, deși nu au fost identificate

cazuri în datele provenite din studiile clinice.

b. Lista tabelară a reacțiilor adverse

Datele privind reacțiile adverse de mai jos, listate 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 levodopa/carbidopa/entacaponă sau cu entacaponă în asociere cu levodopa/inhibitor de DDC, și 1420 pacienți la care s-a administrat placebo în asociere cu levodopa/inhibitor de DDC sau carbegolină combinată cu levodopa/inhibitor de DDC), precum și din experiența ulterioară punerii pe piață, de la punerea pe piață a entacaponiei în cadrul combinației entacaponă cu levodopa/inhibitor de DDC.

Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea frecvenței, începând cu cele mai frecvente, utilizând 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, Sindromul de dereglare a dopaminei

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Diskinezie*
Frecvente: Simptome parkinsoniene agravate (de exemplu, bradikinezie)*, tremor, fenomen „on-off”, distonie, tulburări mintale (de exemplu, tulburări de memorie, demență), somnolență, amețeli*, cefalee
Cu frecvență necunoscută: Sindrom neuroleptic malign*

Tulburări oculare

Frecvente: Vedere încețoșată

Tulburări cardiace

Frecvente: Manifestări ale bolii cardiace ischemice, 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: Erupție cutanată tranzitorie*, hiperhidroză
Mai puțin frecvente: Modificări de culoare, altele decât modificări ale culorii urinei (de exemplu modificări ale culorii pielii, unghiilor, părului, transpirației)*
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

*Reacții adverse care sunt atribuite în principal entacaponei sau care sunt mai frecvente (cu o diferență de frecvență de cel puțin 1% în datele obținute în studiile clinice) în cazul utilizării entacaponei în monoterapie, comparativ cu administrarea combinației levodopa/inhibitor de DDC. Vezi punctul c.

**Ratele incidențelor infarctului miocardic și ale altor manifestări ale bolii cardiace ischemice (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, care utilizau entacaponă.

c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse care sunt atribuite în principal entacaponei sau sunt mai frecvente în cazul utilizării entacaponei în monoterapie, comparativ cu administrarea combinației levodopa/inhibitor de DDC sunt indicate printr-un asterisc în Tabelul 1, punctul 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 atribuibile direct substanței active entacaponă, acestea incluzând diareea și colorația roșie-brună a urinei. În unele cazuri, entacaponă poate să provoace și alte modificări de culoare, de exemplu, a pielii, unghiilor, părului și transpirației. Alte reacții adverse indicate printr-un asterisc în Tabelul 1, punctul 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 în monoterapie, comparativ cu administrarea 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 cauzalitate 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, apetit alimentar excesiv sau apetit alimentar compulsiv pot apărea la pacienții tratați cu agonisți ai dopaminei și/sau alte tratamente dopaminergice ce conțin levodopa, inclusiv Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva (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).

Combinarea terapeutică de entacaponă cu levodopa a fost asociată cu cazuri izolate de somnolență excesivă pe perioada zilei și episoade de instalare bruscă 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 prin intermediul sistemului național de raportare:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 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, respectiv, 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 levodopa/carbidopa/entacaponă este similară cu cea din cazul supradozajului acut cu levodopa. Totuși, piridoxina nu este eficientă în contracararea acțiunii levodopa/carbidopa/entacaponă. Se recomandă spitalizare și măsuri generale de susținere, cu lavaj gastric imediat și administrare de doze repetate de cărbune activ, în perioada următoare. Aceste măsuri pot accelera eliminarea entacaponei, în special prin scăderea absorbției/reabsorbției acesteia din tractul gastrointestinal. Trebuie urmărită îndeaproape funcționarea în parametri normali a sistemelor respirator, circulator și renal și trebuie luate măsurile adecvate de susținere. Trebuie inițiată monitorizarea ECG, 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 Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva. Eficacitatea dializei în cadrul tratării supradozajului nu este cunoscută.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente anti-parkinsoniene, dopamină și derivați de dopamină, 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 sunt 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 cu inhibitor al 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. Entacaponă reprezintă un inhibitor COMT reversibil, specific și cu acțiune predominant periferică, destinat administrării concomitente cu levodopa. Entacaponă micșorează rata clearance-ului levodopa din fluxul sanguin, determinând 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 levodopa/carbidopa/entacaponă 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 în jurnalele de studiu. În primul studiu, entacaponă a crescut valoarea medie zilnică a perioadei ON cu 1 oră 20 minute (Î_{95%} 45 minute, 1 oră 56 minute) față de valoarea inițială. 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% (Î_{95%} 0,93%, 7,97 %) față de valoarea inițială. Aceasta se traduce printr-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 levodopa/carbidopa/entacaponă sunt echivalente cu cele ale comprimatelor de entacaponă 200 mg administrate concomitent cu comprimatele cu eliberare standard disponibile pe piață care conțin combinația carbidopa/levodopa, în doze corespunzătoare, aceste rezultate pot fi utilizate și pentru descrierea efectelor levodopa/carbidopa/entacaponă.

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 entacaponă. Atât levodopa cât și entacaponă prezintă un ritm rapid de absorbție și eliminare. Ritmul de absorbție și eliminare pentru carbidopa este puțin mai mic 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 administrarea orală a unei doze de 200 mg. Mesele bogate în aminoacizi neutri, cu moleculă mare, pot întârzia sau reduce absorbția levodopa. Consumul concomitent de alimente nu influențează în mod semnificativ absorbția entacaponă. Volumul de distribuție are valori moderat scăzute atât pentru levodopa (V_d 0,36 – 1,6 l/kg) cât și pentru entacaponă (V_d 0,27 l/kg), în timp ce referitor la carbidopa nu există date disponibile.

Levodopa se leagă de proteinele plasmatiche numai în proporție mică, de aproximativ 10-30 %, iar pentru carbidopa această proporție este de aproximativ 36%, în timp ce entacaponă se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche (aproximativ 98 %), în principal de albumina serică. La concentrații terapeutice, entacaponă nu dislocă alte substanțe active cu grad semnificativ de legare (de exemplu, warfarina, acidul salicilic, fenilbutazonă sau diazepamul) și nici nu este dislocată într-o măsură semnificativă de niciuna dintre aceste substanțe, în cazul în care acestea sunt administrate la concentrații terapeutice sau mai mari.

Metabolizare și eliminare:

Levodopa este metabolizată extensiv, cu producerea a diverși metaboliți: cele mai importante căi de metabolizare sunt decarboxilarea prin dopa decarboxilază (DDC) și O- metilarea prin catecol-O- metiltransferază (COMT).

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

Entacaponă este metabolizată aproape complet înainte de excrețarea 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 microsomale 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 grupele speciale de pacienți

Vârstnici: în condițiile administrării fără carbidopa și entacaponă, absorbția levodopa este mai mare, iar eliminarea se face mai încet la vârstnici decât la subiecții tineri. Pe de altă parte, în cazul administrării combinate a carbidopa cu levodopa, absorbția levodopa este similară la vârstnici și la tineri, dar ASC rămâne de 1,5 ori mai mare la vârstnici 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 pacienții tineri (45 - 64 de ani) și cei vârstnici (65 - 75 de ani).

Sex: metabolizarea levodopa este semnificativ mai mare la femei decât la bărbați. În cadrul studiilor de farmacocinetică asupra levodopa/carbidopa/entacaponă, metabolizarea levodopa a fost semnificativ mai mare la femei decât la bărbați, în principal determinată de diferența 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), ceea ce duce la o creștere a concentrației plasmatiche 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 levodopa/carbidopa/entacaponă să se facă cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau

moderată.

Insuficiență renală: insuficiența renală nu modifică parametri 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 între administrarea dozelor de levodopa/carbidopa/entacaponă mai lung 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 evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și potențialul carcinogen. În cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate de entacaponă, a fost observată anemie, cel mai probabil determinată de proprietățile entacaponei de chelare a fierului. Referitor la toxicitatea entacaponei asupra funcției de reproducere, au fost observate scăderea greutateii fetușilor și o ușoară întârziere a dezvoltării osoase la iepurii tratați cu doze care au avut ca rezultat valori ale expunerii sistemice aflate în intervalul celor determinate de utilizarea de doze terapeutice la om. 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

Celuloză microcristalină
Lactoză
Hidroxiopropilceluloză slab substituită
Povidonă (K-30)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 50 mg/12,5 mg/200 mg comprimate filmate:
Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză
Glicerol
Polisorbat 80
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)
Stearat de magneziu

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 75 mg/18,75 mg/200 mg comprimate filmate:

Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză
Glicerol
Polisorbat 80
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Stearat de magneziu

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 100 mg/25 mg/200 mg comprimate filmate:

Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză

Glicerol
Polisorbat 80
Roșu allura AC lac de aluminiu (E129)
Carmin (E120)
Stearat de magneziu

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 125mg/31,25 mg/200 mg comprimate filmate:

Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză
Glicerol
Polisorbat 80
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Stearat de magneziu

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 150 mg/37,5 mg/200 mg comprimate filmate:

Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză
Glicerol
Polisorbat 80
Oxid roșu de fer (E172)
Carmoizin lac de aluminiu (E122)
Stearat de magneziu

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 175 mg/43,75 mg/200 mg comprimate filmate:

Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză
Glicerol
Polisorbat 80
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)
Stearat de magneziu

Levodopa/Carbidopa/Entacaponă Teva 200 mg/50 mg/200 mg comprimate filmate:

Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză
Glicerol
Polisorbat 80
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După prima deschidere a flaconului: 175 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD, alb, opac cu capac din PP, alb, opac, cu sau fără sistem de închidere securizat pentru copii, ce conține un desicant pe bază de silicagel.

Mărimi de ambalaj: 10, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 130, 150, 175, 200 și 250 de 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

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Domnița Ruxandra nr.12, parter, sector 2, București
România
Telefon: 021 230 65 24
Fax: 021 230 65 23

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9474/2016/01-26
9475/2016/01-26
9476/2016/01-26
9477/2016/01-26
9478/2016/01-26
9479/2016/01-26
9480/2016/01-26

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoire autorizație - Noiembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2020