

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 50 mg levodope, 12,5 mg karbidope i 200 mg entakapona.

Pomoćna tvar: Jedna tableta sadrži 1,2 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Smeđkasto ili sivkasto-crvene, okrugle, konveksne filmom obložene tablete, bez ureza, s oznakom "LCE 50" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Stalevo je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s Parkinsonovom bolešću, kao i za liječenje motoričkih fluktuacija pri kraju doze koje nisu stabilizirane primjenom levodope/dopa dekarboksilaze (DDC) inhibitora.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Optimalna dnevna doza mora se odrediti pažljivim titriranjem levodope u svakog bolesnika. Dnevna doza treba se optimalno postići korištenjem jedne od šest jačina tableta koje su na raspolaganju (50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg ili 200 mg/50 mg/200 mg levodope/karbidope/entakapona).

Bolesnike se mora upozoriti da prilikom svake primjene lijeka uzmu samo jednu tabletu Staleva. U bolesnika koji dnevno primaju manje od 70-100 mg karbidope postoji veća mogućnost za pojavu mučnine i povraćanja. Kako je iskustvo s ukupnom dnevnom dozom većom od 200 mg karbidope ograničeno, a maksimalna preporučena dnevna doza entakapona je 2000 mg, stoga maksimalna doza Staleva iznosi 10 tableta na dan za jačine od 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg i 150 mg/37,5 mg/200 mg. Deset tableta Staleva 150 mg/37,5 mg/200 mg odgovara 375 mg karbidope dnevno. Prema ovoj dnevnoj dozi karbidope, najviša preporučena dnevna doza Staleva 200 mg/50 mg/200 mg je 7 tableta na dan.

Stalevo obično treba koristiti u bolesnika koji se već liječe odgovarajućim dozama levodope/DDC inhibitora standardnog oslobađanja i entakapona.

Kako na Stalevo prebaciti bolesnike koji primaju preparate levodope/DDC inhibitora (karbidopa ili benzerazid) i entakapon tablete

a. Bolesnici koji su trenutno liječeni entakaponom i levodopom/karbidopom standardnog otpuštanja u dozama koje su jednake jačinama Stalevo tableta, mogu izravno prijeći na odgovarajuće Stalevo tablete. Na primjer, bolesnik koji uzima jednu tabletu od 50 mg/12,5 mg levodope/karbidope s jednom tabletom entakapona 200 mg četiri puta dnevno može uzeti jednu Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg tabletu četiri puta dnevno umjesto svojih uobičajenih doza levodope/karbidope i entakapona.

b. Kada se terapija Stalevom uvodi bolesnicima koji su trenutno liječeni entakaponom i levodopom/karbidopom u dozama koje ne odgovaraju Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg (ili 75 mg/18,75 mg/200 mg ili 100 mg/25 mg/200 mg ili 125 mg/31,25 mg/200 mg ili 150 mg/37,5 mg/200 mg ili 200 mg/50 mg/200 mg) tabletama, doziranje Staleva mora biti pažljivo titrirano radi optimalnog kliničkog odgovora. Na početku se mora prilagoditi doza Staleva da bi ona bila što je moguće bliža ukupnoj dnevnoj dozi levodope koja se trenutno koristi.

c. Kada se Stalevo uvodi bolesnicima koji su trenutno liječeni entakaponom i formulacijom standardnog oslobađanja levodope/benzerazida, potrebno je prekinuti doziranje levodope/benzerazida noć prije i započeti sa Stalevom sljedeće jutro. Potrebno je započeti s doziranjem Staleva koje osigurava istu količinu levodope ili malo (5-10%) veću.

Kako na Stalevo prebaciti bolesnike koji trenutno nisu liječeni entakaponom

U nekih bolesnika s Parkinsonovom bolešću i motoričkim fluktuacijama pri kraju doze, koji nisu stabilizirani trenutnim liječenjem levodopom/DDC inhibitorom standardnog oslobađanja, može se razmotriti uvođenje Staleva u dozama odgovarajućim trenutnoj terapiji. Međutim, izravni prijelaz sa levodope/DDC inhibitora na Stalevo ne preporučuje se za bolesnike koji imaju diskinezije ili čija je dnevna doza levodope iznad 800 mg. Kod takvih bolesnika je preporučljivo uvesti entakapon kao odvojeni lijek (entakapon tablete) i po potrebi prilagoditi dozu levodope, prije prelaska na Stalevo.

Entakapon povećava učinke levodope. Stoga može biti potrebno, posebno kod bolesnika s diskinezijom, smanjiti dozu levodope za 10-30% unutar prvih nekoliko dana ili tjedana po započinjanju liječenja Stalevom. Dnevna doza levodope može biti smanjena produljenjem intervala doziranja i/ili smanjenjem količine levodope po dozi, u skladu s kliničkim stanjem bolesnika.

Prilagođavanje doze tijekom liječenja

Kada je potrebno više levodope, treba razmotriti češće uzimanje doza i/ili korištenje alternativne jačine Staleva, u okviru preporuka za doziranje.

Kada je potrebno manje levodope, ukupna dnevna doza Staleva mora se smanjiti ili smanjenjem učestalosti primjene povećanjem vremenskog razmaka između doza ili primjenom niže jačine Staleva.

Ako se istodobno sa Stalevo tabletom koriste drugi preparati levodope, moraju se pratiti preporuke o maksimalnoj dozi.

Prekid liječenja Stalevom: ako se liječenje Stalevom (levodopa/karbidopa/entakapon) prekida i bolesnici prelaze na terapiju levodopom/DDC inhibitorom bez entakapona, potrebno je prilagoditi doziranje drugog antiparkinsonskog liječenja, osobito levodope, da bi se postigla dovoljna razina kontrole parkinsonskih simptoma.

Pedijatrijska populacija: sigurnost i djelotvornost Staleva u djece mlađe od 18 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe: starijim bolesnicima nije potrebno prilagođavati dozu Staleva.

Oštećenje jetre: savjetuje se oprezna primjena Staleva kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Smanjenje doze može biti potrebno (vidjeti dio 5.2). Za teško oštećenje jetre vidjeti dio 4.3.

Oštećenje bubrega: oštećenje bubrega ne utječe na farmakokinetiku entakapona. Nisu objavljena posebna ispitivanja farmakokinetike levodope i karbidope kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, pa se stoga terapija Stalevom mora oprezno primjenjivati kod bolesnika s teškim bubrežnim oštećenjem, uključujući bolesnike na dijalizi (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Svaka tableta uzima se oralno sa ili bez hrane (vidjeti dio 5.2). Jedna tableta sadrži jednu terapijsku dozu i smije ju se uzeti isključivo cijelu.

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosjetljivost na djelatne tvari ili bilo koju od pomoćnih tvari.
- Teško oštećenje jetre.
- Glaukom zatvorenog kuta.
- Feokromocitom.
- Istodobna primjena Staleva s neselektivnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAO-A i MAO-B) (npr. fenelzin, tranilcipromin).
- Istodobna primjena sa selektivnim MAO-A inhibitorom i selektivnim MAO-B inhibitorom (vidjeti dio 4.5).
- Neuroleptički maligni sindrom (NMS) i/ili netraumatska rabdomioliza u anamnezi.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

- Stalevo se ne preporučuje za liječenje ekstrapiramidnih reakcija izazvanih lijekovima.
- Liječenje Stalevom mora se provoditi uz oprez u bolesnika s ishemičkom bolešću srca, teškom kardiovaskularnom ili plućnom bolešću, bronhalnom astmom, bubrežnom ili endokrinom bolešću, kao i u bolesnika s peptičkim ulkusom ili konvulzijama u anamnezi.
- U bolesnika s anamnezom infarkta miokarda koji imaju rezidualne atrijske nodalne ili ventrikularne aritmije, posebno se pažljivo mora pratiti srčana funkcija tijekom perioda početnog prilagođavanja doze.
- Sve bolesnike liječene Stalevom mora se pažljivo pratiti glede razvoja mentalnih promjena, depresije sa suicidalnim tendencijama i drugog teškog antisocijalnog ponašanja. Bolesnike s trenutnom psihozom, ili sa psihozom u anamnezi, mora se liječiti s oprezom.
- Istodobna primjena antipsihotika sa svojstvima blokiranja dopaminskih receptora, posebno antagonista D₂ receptora, mora se provoditi s oprezom, a bolesnika se mora pažljivo promatrati radi gubitka antiparkinsonskog učinka ili pogoršanja parkinsonskih simptoma.
- Bolesnici s kroničnim glaukomom otvorenog kuta mogu se uz oprez liječiti Stalevom pod uvjetom da je intraokularni tlak dobro kontroliran i da se bolesnike pažljivo prati zbog promjena intraokularnog tlaka.
- Stalevo može izazvati ortostatsku hipotenziju. Stoga se Stalevo mora oprezno davati bolesnicima koji uzimaju druge lijekove koji mogu prouzročiti ortostatsku hipotenziju.
- Entakapon udružen s levodopom povezan je sa somnolencijom i epizodama iznenadnog nastupa sna u bolesnika s Parkinsonovom bolešću, pa je nužan oprez prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima (vidjeti dio 4.7).
- U kliničkim su ispitivanjima dopaminergičke nuspojave, npr. diskinezija, bile češće u bolesnika koji su primali entakapon i agoniste dopamina (kao što je bromokriptin), selegilin ili amantadin, u usporedbi s onima koji su primali placebo s tom kombinacijom. Kod prelaska liječenja na Stalevo u bolesnika koji trenutno nisu liječeni entakaponom može biti potrebno prilagoditi doze drugih antiparkinsonika.
- U bolesnika s Parkinsonovom bolešću rijetko je opažena rabdomioliza posljedično teškim diskinezijama ili neuroleptičkom malignom sindromu (NMS). Stoga se mora pažljivo promatrati svako naglo smanjenje doze ili prekid uzimanja levodope, posebno u bolesnika koji uzimaju i neuroleptike. Za NMS, uključujući rabdomiolizu i hipertermiju, karakteristični su motorički simptomi (rigidnost, mioklonus, tremor), promjene mentalnog statusa (npr. agitacija, konfuzija, koma), hipertermija, autonomna disfunkcija (tahikardija, labilni krvni tlak) i povišena kreatin fosfokinaza u serumu. U pojedinačnim slučajevima mogu biti prisutni samo neki od tih simptoma i/ili nalaza. Rana dijagnoza je

- važna zbog odgovarajućeg zbrinjavanja NMS-a. Prilikom naglog prekida uzimanja antiparkinsonika zabilježen je sindrom sličan neuroleptičkom malignom sindromu koji uključuje mišićnu rigidnost, povišenu tjelesnu temperaturu, mentalne promjene i povišenu kreatin fosfokinazu u serumu. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je primjena entakapona naglo prekinuta nisu zabilježeni ni NMS niti rabdomioliza u vezi s liječenjem entakaponom. Otkada se entakapon nalazi na tržištu, zabilježeni su izolirani slučajevi NMS-a, posebno nakon naglog smanjenja doze ili prekida primjene entakapona i ostalih istodobno primijenjenih dopaminergičkih lijekova. Kad se pokaže potrebnim, zamjena Staleva levodopom i DDC inhibitorom bez entakapona ili drugim dopaminergičkim liječenjem mora se odvijati polako te može biti potrebno povećanje doze levodope.
- Ako je potrebna opća anestezija, terapija Stalevom može se nastaviti tako dugo dok bolesnik smije uzimati tekućinu i lijekove na usta. Ako se terapija mora privremeno obustaviti, primjena Staleva može se ponovno započeti čim se mogu uzimati oralni lijekovi, u istoj dnevnoj dozi kao i prije.
 - Tijekom produljene terapije Stalevom preporučuje se periodičko praćenje jetrene, hematopoetske, kardiovaskularne i bubrežne funkcije.
 - Kod bolesnika koji imaju proljev, preporučuje se praćenje tjelesne težine kako bi se izbjegla mogućnost prekomjernog smanjenja tjelesne težine. Produljeni ili dugotrajni proljev koji se javlja tijekom primjene entakapona može biti znak kolitisa. U slučaju produljenog ili dugotrajnog proljeva, primjena lijeka mora se prekinuti i razmotriti odgovarajuća medicinska terapija i pretrage.
 - U bolesnika s Parkinsonovom bolešću koji su liječeni dopaminskim agonistima i drugim dopaminergičkim lijekovima, poput Staleva, zabilježeno je patološko kockanje, povećan libido i hiperseksualnost.
 - U bolesnika koji imaju progresivnu anoreksiju, asteniju i gubitak tjelesne težine u relativno kratkom vremenskom razdoblju, mora se razmotriti opća medicinska procjena uključujući procjenu jetrene funkcije.
 - Levodopa/karbidopa može uzrokovati lažno pozitivan rezultat kada se koristi traka za testiranje ketona u mokraći i ta se reakcija ne mijenja zagrijavanjem uzorka mokraće do vrenja. Primjena metoda s glukoza-oksidadom može dati lažno negativne rezultate za glikozuriju.
 - Stalevo sadrži saharozu te stoga bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcije glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Drugi antiparkinsonici: do sada nema naznaka interakcija koje bi isključivale istodobnu primjenu standardnih antiparkinsonika uz liječenje Stalevom. Entakapon u visokim dozama može utjecati na apsorpciju karbidope. Međutim, nije opažena interakcija s karbidopom uz preporučenu shemu doziranja (200 mg entakapona do 10 puta na dan). Interakcije između entakapona i selegilina ispitivane su u studijama ponovljenih doza u bolesnika s Parkinsonovom bolešću liječenih levodopom/DDC inhibitorom te nisu opažene nikakve interakcije. Kada se primijenjuje sa Stalevom, dnevna doza selegilina ne smije prijeći 10 mg.

Potreban je oprez kada se sljedeće djelatne tvari istodobno primijenjuju s levodopom:

Antihipertenzivi: kada se levodopa dodaje bolesnicima koji već uzimaju antihipertenzive može se javiti simptomatska posturalna hipotenzija. Može biti potrebno prilagođavanje doze antihipertenziva.

Antidepresivi: s istodobnom primjenom tricikličkih antidepresiva i levodope/karbidope rijetko su zabilježene reakcije koje uključuju hipertenziju i diskineziju. Interakcije između entakapona i imipramina te između entakapona i moklobemida ispitivane su u studijama s jednokratnom dozom u zdravih dobrovoljaca. Nisu opažene farmakodinamičke interakcije. Značajan broj bolesnika s Parkinsonovom bolešću liječen je kombinacijom levodope, karbidope i entakapona s nekoliko djelatnih tvari uključujući MAO-A inhibitore, tricikličke antidepresive, inhibitore ponovne pohrane noradrenalina kao što su dezipramin, maprotilin i venlafaksin, te lijekove koji se metaboliziraju putem COMT-a (npr. spojevi s katekolskom strukturom, paroksetin). Nisu opažene farmakodinamičke interakcije. Međutim, kada se ovi lijekovi koriste istodobno sa Stalevom potreban je oprez (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Ostale djelatne tvari: antagonisti dopaminskih receptora (npr. neki antipsihotici i antiemetici), fenitoin i papaverin mogu smanjiti terapijski učinak levodope. Bolesnike koji uzimaju ove lijekove sa Stalevom mora se pažljivo pratiti radi gubitka terapijskog odgovora.

Zbog afiniteta entakapona prema citokromu P450 2C9 *in vitro* (vidjeti dio 5.2), Stalevo može potencijalno interferirati s djelatnim tvarima čiji metabolizam ovisi o ovom izoenzimu, kao što je S-varfarin. Međutim, u jednom ispitivanju interakcija na zdravim dobrovoljcima, entakapon nije promijenio razine S-varfarina u plazmi, dok je AUC R-varfarina porastao prosječno za 18% [CI₉₀ 11-26%]. INR vrijednosti porasle su prosječno za 13% [CI₉₀ 6-19%]. Zbog toga se preporučuje kontroliranje INR-a kada se Stalevo počinje primjenjivati bolesnicima koji primaju varfarin.

Ostali oblici interakcija: budući da se levodopa natječe s određenim aminokiselinama, apsorpcija Staleva može biti narušena u nekih bolesnika na dijeti bogatoj bjelančevinama.

Levodopa i entakapon mogu stvarati kelate sa željezom u probavnom traktu. Stoga razmak između uzimanja Staleva i preparata željeza mora iznositi najmanje 2-3 sata (vidjeti dio 4.8).

In vitro podaci: entakapon se veže na vezno mjesto II ljudskog albumina, na koje se također veže nekoliko drugih lijekova, uključujući diazepam i ibuprofen. Prema *in vitro* ispitivanjima ne očekuje se značajno istiskivanje u terapijskim koncentracijama lijekova. U skladu s tim, za sada nema naznake takvih interakcija.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni kombinacije levodope/karbidope/entakapona u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pojedinačnih spojeva (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Stalevo se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je korist za majku veća od mogućih rizika za fetus.

Dojenje

Levodopa se izlučuje u majčino mlijeko. Postoje dokazi da je laktacija suprimirana tijekom liječenja levodopom. Kod životinja se karbidopa i entakapon izlučuju u mlijeko, ali nije poznato da li se izlučuju u majčino mlijeko. Sigurnost levodope, karbidope ili entakapona za dojenče nije poznata. Žene ne smiju dojiti tijekom liječenja Stalevom.

Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima samo s entakaponom, karbidopom ili levadopom nisu uočene neželjene reakcije na plodnost. Ispitivanja plodnosti u životinja nisu provedena s kombinacijom entakapona, levodope i karbidope.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Stalevo može imati znatan utjecaj na mogućnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Levodopa, karbidopa i entakapon mogu zajedno izazvati omaglicu i simptomatsku ortostatsku hipotenziju. Stoga je potreban oprez pri upravljanju vozilima ili radu na strojevima.

Bolesnike, koji su liječeni Stalevom i u kojih se javlja somnolencija i/ili imaju epizode iznenadnog nastupa sna, mora se uputiti da se suzdrže od upravljanja vozilima ili od aktivnosti u kojima zbog poremećene budnosti oni ili druge osobe mogu biti pod rizikom od ozbiljne ozljede ili smrti (npr. rad sa strojevima), sve dok takve povratne epizode ne prestanu (vidjeti dio 4.4).

4.8. Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave Staleva su diskinezije koje se javljaju u otprilike 19% bolesnika; gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu i proljev javljaju se u otprilike 15%, odnosno 12% bolesnika; bol u mišićima, mišićnokoštana bol i bol vezivnog tkiva javlja se u otprilike 12% bolesnika; te bezopasna crvenkasto-smeđa diskoloracija mokraće (kromaturija) javlja se u otprilike 10% bolesnika. U kliničkim ispitivanjima sa Stalevom ili entakaponom u kombinaciji s levodopom/DDC inhibitorom otkriveni su ozbiljni događaji gastrointestinalnog krvarenja (manje često) i angioedema (rijetko). Ozbiljni hepatitis s uglavnom kolestatskim obilježjima, rabdomioliza i neuroleptički maligni sindrom mogu se javiti uz Stalevo, iako takvi slučajevi nisu bili otkriveni u podacima iz kliničkih ispitivanja.

b. Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave, navedene u Tablici 1, prikupljene su i iz objedinjenih podataka jedanaest dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja u kojima su bila uključena 3230 bolesnika (1810 liječenih Stalevom ili entakaponom u kombinaciji s levodopom/DDC inhibitorom, i 1420 liječenih placebom u kombinaciji s levodopom/DDC inhibitorom ili kabergolinom u kombinaciji s levodopom/DDC inhibitorom) i iz podataka dobivenih nakon stavljanja entakapona na tržište za njegovu kombiniranu primjenu s levodopom/DDC inhibitorom.

Nuspojave su poredane prema učestalosti, pri čemu se na početku navode najčešće, koristeći sljedeće izraze: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka, jer se ne može izvesti valjana procjena iz kliničkih ispitivanja ili epidemioloških studija).

Tablica 1. Nuspojave

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: Anemija
Manje često: Trombocitopenija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: Smanjenje tjelesne težine*, smanjenje apetita*

Psihijatrijski poremećaji

Često: Depresija, halucinacija, stanje konfuzije*, poremećeni snovi*, anksioznost, nesanica
Manje često: Psihoza, agitacija*
Nepoznato: Suicidalno ponašanje

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: Diskinezija*
Često: Pogoršanje parkinsonizma (npr. bradikinezija)*, tremor, on-off fenomen, distonija, mentalni poremećaj (npr. poremećaj pamćenja, demencija), somnolencija, omaglica*, glavobolja
Nepoznato: Neuroleptički maligni sindrom*

Poremećaji oka

Često: Zamagljen vid

Srčani poremećaji

Često: Događaji vezani uz ishemičku srčanu bolest osim infarkta miokarda (npr. angina pectoris)**, nepravilan srčani ritam
Manje često: Infarkt miokarda**

Krvožilni poremećaji

Često: Ortostatska hipotenzija, hipertenzija
Manje često: Gastrointestinalno krvarenje

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: Dispneja

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: Proljev*, mučnina*

Često: Konstipacija*, povraćanje*, dispepsija, bol i nelagoda u abdomenu*, suhoća usta*

Manje često: Kolitis*, disfagija

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: Poremećeni nalazi testova jetrene funkcije*

Nepoznato: Hepatitis s uglavnom kolestatskim obilježjima (vidjeti dio 4.4)*

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: Osip*, hiperhidroza

Manje često: Diskoloracije nevezane uz mokraću (npr. koža, nokti, kosa, znoj)*

Rijetko: Angioedem

Nepoznato: Urtikarija*

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Vrlo često: Bol u mišićima, mišićnokoštana bol i bol vezivnog tkiva*

Često: Spazam mišića, artralgiya

Nepoznato: Rabdomioliza*

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo često: Kromaturija*

Često: Infekcija mokraćnog sustava

Manje često: Retencija mokraće

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: Bol u prsištu, periferni edem, pad, poremećaj hoda, astenija, umor

Manje često: Opća slabost

* Nuspojave koje su uglavnom pripisive entakaponu ili su češće (uz razliku u učestalosti od najmanje 1% u podacima iz kliničkih ispitivanja) uz entakapon nego uz samo levodopu/DDC inhibitor. Vidjeti dio c.

**Stope incidencije infarkta miokarda i drugih događaja vezanih uz ishemičku srčanu bolest (0,43%, odnosno 1,54%) su izvedene iz analize 13 dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja u kojima su bila uključena 2082 bolesnika s motoričkim fluktuacijama pri kraju doze koji su primali entakapon.

c. Opis odabranih nuspojava

Nuspojave koje su uglavnom pripisive entakaponu ili su češće uz entakapon nego uz samo levodopu/DDC inhibitor označene su zvjezdicom u Tablici 1, dio 4.8b. Neke od tih nuspojava povezane su s povišenom dopaminergičkom aktivnosti (npr. diskinezija, mučnina i povraćanje) i najčešće se javljaju na početku liječenja. Sniženje doze levodope smanjuje težinu i učestalost tih dopaminergičkih reakcija. Mali broj nuspojava za koje se zna da su direktno pripisive djelatnoj tvari entakaponu obuhvaća proljev i crvenkasto-smeđu diskoloraciju mokraće. Entakapon može u nekim slučajevima također izazvati diskoloraciju npr. kože, noktiju, kose i znoja. Ostale nuspojave sa zvjezdicom u Tablici 1., dijelu 4.8b su označene ili zbog veće učestalosti javljanja (uz razliku u učestalosti od najmanje 1%) u podacima iz kliničkih ispitivanja uz entakapon nego uz samo levodopu/DDC inhibitor ili zbog pojedinačnih sigurnosnih prikaza slučajeva zaprimljenih nakon uvođenja entakapona na tržište.

Konvulzije su se rijetko javile uz levodopu/karbidopu; međutim uzročna veza s liječenjem levodopom/karbidopom nije utvrđena.

Zabilježeno je da su bolesnici s Parkinsonovom bolešću liječeni dopaminskim agonistima i drugim dopaminergičkim lijekovima, poput Staleva, osobito pri visokim dozama, pokazivali znakove patološkog

kockanja, povećanog libida, hiperseksualnosti i drugih nagona, koji su općenito reverzibilni sa sniženjem doze ili prekidom liječenja.

Entakapon udružen s levodopom bio je povezan s izoliranim slučajevima pretjerane somnolencije tijekom dana i epizodama iznenadnog nastupa sna.

4.9. Predoziranje

Podaci nakon stavljanja lijeka u promet uključuju izolirane slučajeve predoziranja, u kojima su najviše prijavljene dnevne doze levodope i entakapona bile najmanje 10000 mg, odnosno 40000 mg. Akutni simptomi i znakovi u ovim slučajevima predoziranja uključivali su agitaciju, konfuzno stanje, komu, bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, Cheyne-Stokesovo disanje, diskoloraciju kože, jezika i konjunktive, te kromaturiju. Zbrinjavanje akutnog predoziranja tijekom terapije Stalevom slično je kao u slučaju akutnog predoziranja levodopom. Piridoksin, međutim, nije učinkovit u suzbijanju djelovanja Staleva. Savjetuje se hospitalizacija, a moraju se poduzeti opće suportivne mjere s hitnim ispiranjem želuca i ponavljanom primjenom aktivnog ugljena kroz određeno vrijeme. To može ubrzati eliminaciju entakapona, posebno smanjenjem njegove apsorpcije/reapsorpcije iz probavnog sustava. Stanje respiratornog, cirkulatornog i bubrežnog sustava mora se pažljivo pratiti te se moraju poduzeti odgovarajuće suportivne mjere. Mora se započeti praćenje EKG-a i bolesnika treba pažljivo nadzirati radi mogućeg razvoja aritmija. Po potrebi treba dati odgovarajuću antiaritmičku terapiju. Mora se uzeti u obzir mogućnost da je bolesnik uz Stalevo uzeo i druge djelatne tvari. Vrijednost dijalize u liječenju predoziranja nije poznata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: dopa i derivati dope, ATK oznaka: N04BA03

Prema sadašnjem shvaćanju, simptomi Parkinsonove bolesti su povezani s pražnjenjem dopamina u corpusu striatumu. Dopamin ne prelazi krvnomoždanu barijeru. Levodopa, prekursor dopamina, prelazi krvnomoždanu barijeru i olakšava simptome bolesti. Kako se levodopa ekstenzivno metabolizira u periferiji, samo mali dio primijenjene doze dopijeva u središnji živčani sustav kada se levodopa primijeni bez inhibitora metaboličkih enzima.

Karbidopa i benzerazid su periferni DDC inhibitori koji smanjuju periferni metabolizam levodope u dopamin i time je više levodope raspoloživo za mozak. Kada se istodobnom primjenom DDC inhibitora smanji dekarboksilacija levodope, može se koristiti niža doza levodope, čime se smanjuje učestalost nuspojava kao što je mučnina.

Inhibiranjem dekarboksilaze pomoću DDC inhibitora katekol-O-metiltransferaza (COMT) postaje glavni periferni metabolički put kojim se katalizira konverzija levodope u 3-O-metildopu (3-OMD), potencijalno štetan metabolit levodope. Entakapon je reverzibilan, specifičan i uglavnom periferno aktivan COMT inhibitor namijenjen za istodobnu primjenu s levodopom. Entakapon usporava klirens levodope iz krvotoka čime se postiže povećanje površine ispod krivulje (AUC) u farmakokinetičkom profilu levodope. Posljedično je klinički odgovor na svaku dozu levodope pojačan i produljen.

Dokaz o terapijskim učincima Staleva temelji se na dva dvostruko slijepa klinička ispitivanja faze III, u kojima je 376 bolesnika s Parkinsonovom bolešću i motoričkim fluktuacijama pri kraju doze, uz svaku dozu levodope/DDC inhibitora primalo ili entakapon ili placebo. Dnevno trajanje "ON" faze sa ili bez entakapona bolesnici su bilježili u dnevnik. U prvom ispitivanju entakapon je povisio srednje trajanje "ON" faze za 1 h 20 min (CI_{95%} 45 min, 1h 56 min) u odnosu na početnu vrijednost. To je odgovaralo porastu dnevnog trajanja "ON" faze od 8,3%. U skladu s time, sniženje dnevnog trajanja "OFF" faze bilo je 24% u entakapon grupi i 0% u placebo grupi. U drugom ispitivanju, srednja vrijednost udjela dnevnog trajanja "ON" faze bila je povišena za 4,5% (CI_{95%} 0,93%, 7,97%) u odnosu na početnu vrijednost. To se može prevesti u srednji porast od 35 min u dnevnom trajanju "ON" faze u skladu s

time, dnevno trajanje "OFF" faze smanjilo se za 18% s entakaponom i 5% s placebom. Budući da su učinci Stalevo tableta ekvivalentni s entakapon 200 mg tabletom primijenjenom istodobno s komercijalno dostupnim preparatima karbidope/levodope standardnog otpuštanja u odgovarajućim dozama, ovi su rezultati isto tako primjenjivi za opis učinaka Staleva.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Opća svojstva djelatnih tvari

Apsorpcija/distribucija: postoje značajne inter- i intra-individualne razlike u apsorpciji levodope, karbidope i entakapona. Levodopa i entakapon se brzo apsorbiraju i eliminiraju. Karbidopa se apsorbira i eliminira nešto sporije u usporedbi s levodopom. Kada se daje samostalno bez druge dvije djelatne tvari, bioraspoloživost levodope je 15-33%, karbidope 40-70%, a entakapona 35% nakon oralne doze od 200 mg. Obroci bogati velikim neutralnim aminokiselinama mogu odgoditi i smanjiti apsorpciju levodope. Hrana ne utječe značajno na apsorpciju entakapona. Volumen distribucije za levodopu (V_d 0,36–1,6l/kg) i za entakapon (V_{dss} 0,27l/kg) je relativno malen, dok za karbidopu nema podataka.

Levodopa se veže na bjelančevine plazme samo malim udjelom od oko 10-30%, karbidopa se veže otprilike 36%, dok se entakapon ekstenzivno veže na bjelančevine plazme (oko 98%), uglavnom na serumski albumin. U terapijskim koncentracijama, entakapon ne istiskuje druge djelatne tvari koje se vežu u velikoj mjeri (npr. varfarin, salicilna kiselina, fenilbutazon ili diazepam), niti ove tvari u terapijskim ili višim koncentracijama istiskuju entakapon u značajnijoj mjeri.

Metabolizam i eliminacija: levodopa se ekstenzivno metabolizira u različite metabolite, a najvažniji putovi su dekarboksilacija pomoću dopa dekarboksilaze (DDC) i O-metilacija pomoću katekol-O-metiltransferaze (COMT).

Karbidopa se metabolizira u dva glavna metabolita koji se izlučuju mokraćom kao glukuronidi i nekonjugirani spojevi. Nepromijenjena karbidopa čini 30% ukupnog izlučivanja mokraćom.

Entakapon se gotovo u potpunosti metabolizira prije izlučivanja mokraćom (10 do 20%) i žuči/stolicom (80 do 90%). Glavni metabolički put je glukuronidacija entakapona i njegovog aktivnog metabolita, cis-izomera, koji čini oko 5% ukupne količine u plazmi.

Ukupni klirens za levodopu nalazi se u rasponu od 0,55–1,38 l/kg/h, dok za entakapon iznosi oko 0,70l/kg/h. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) je 0,6–1,3 sati za levodopu, 2–3 sata za karbidopu i 0,4–0,7 h za entakapon, kada se primijenjuju odvojeno.

Zbog kratkog poluvremena eliminacije, prilikom ponovljene primjene zapravo ne dolazi do akumulacije levodope niti entakapona.

Podaci iz *in vitro* ispitivanja uz korištenje humanih jetrenih mikrosomalnih preparata ukazuju da entakapon inhibira citokrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entakapon je pokazao malo ili nikakvo inhibiranje drugih tipova P450 izoenzima (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A i CYP2C19); vidjeti dio 4.5.

Svojstva u bolesnika

Stariji bolesnici: kada se daje bez karbidope i entakapona, apsorpcija levodope je veća i izlučivanje polaganije u starijih nego u mlađih osoba. Međutim, nakon kombinacije karbidope s levodopom, apsorpcija levodope je slična kod starijih i mlađih, ali je AUC još uvijek 1.5 puta veći u starijih zbog smanjene DDC aktivnosti i nižeg klirensa sa starenjem. Nema značajnih razlika u AUC karbidope ili entakapona između mlađih (45–64 godina) i starijih osoba (65–75 godina).

Spol: bioraspoloživost levodope je značajno viša u žena nego u muškaraca. U farmakokinetičkim ispitivanjima Staleva, bioraspoloživost levodope je viša u žena nego u muškaraca, u prvom redu zbog razlike u tjelesnoj težini, dok kod karbidope i entakapona ne postoje razlike među spolovima.

Oštećenje jetre: metabolizam entakapona je usporen kod bolesnika s blagim do umjerenim jetrenim oštećenjem (Child-Pugh klasa A i B) dovodeći do povišene koncentracije entakapona u plazmi u fazi apsorpcije, kao i u fazi eliminacije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Nisu objavljena posebna ispitivanja farmakokinetike karbidope i levodope kod bolesnika s oštećenjem jetre, međutim, savjetuje se oprezna primjena Staleva kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre.

Oštećenje bubrega: oštećenje bubrega ne utječe na farmakokinetiku entakapona. Nisu objavljena posebna ispitivanja farmakokinetike levodope i karbidope kod bolesnika s oštećenjem bubrega. Međutim, treba razmotriti dulji interval doziranja Staleva u bolesnika koji su na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o levodopi, karbidopi i entakaponu, pojedinačno ili u kombinaciji, ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza s entakaponom opažena je anemija, najvjerojatnije zbog svojstva entakapona da stvara kelate sa željezom. Vezano uz reproduktivnu toksičnost entakapona, zabilježeno je smanjenje težine ploda i blago usporen razvoj kostiju u kunića tretiranih dozama kojima se postižu sistemske razine izloženosti u terapijskom rasponu. Levodopa, kao i kombinacija karbidope i levodope, izazvale su visceralne i koštane malformacije u kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Karmelozanatrij, umrežena
Magnezijev stearat
Kukuruzni škrob
Manitol (E421)
Povidon (E1201)

Ovojnica tablete:

Glicerol (85 postotni) (E422)
Hipromeloza
Magnezijev stearat
Polisorbat 80
Željezov oksid, crveni (E172)
Saharoza
Titanijev dioksid (E171)
Željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

HDPE bočice s PP sigurnosnim zatvaračem za djecu.

Veličina pakovanja: 100 tableta u bočici, u kutiji.

6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka i otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Novartis Hrvatska d.o.o.
Zaharova 7
10 000 Zagreb

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

UP/I-530-09/10-02/167

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Datum prvog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet: 27.10.2005.
Datum obnove odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet: 30.03.2012.

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Ožujak, 2012.