

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Tadoglen przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Tadoglen (lek generyczny lewodopa (L-dopa) + karbidopa + entakapon) jest stosowany w leczeniu objawów choroby Parkinsona.

Choroba Parkinsona (ChP) jest postępującym schorzeniem mózgu powodującym drżenie, spowolnienie ruchów oraz sztywność mięśni. Spowodowane jest to niedoborem przekaźnika chemicznego w mózgu, dopaminy, związanym z obumarciem komórek mózgu, które wytwarzają ten związek chemiczny. ChP jest drugą, po chorobie Alzheimera, najbardziej powszechną chorobą neurodegeneracyjną i dotyka około 3 osoby na 1000 z całej populacji w krajach uprzemysłowionych. Występuje częściej u osób w podeszłym wieku, a wskaźnik chorobowości wzrasta z około 1 na 100 osób powyżej 60 roku życia do 4 na 100 osób powyżej 80 roku życia. Średni wiek zachorowalności wynosi około 60 lat, chociaż w niemal 15 przypadkach na 100 choroba rozpoczyna się u osób pomiędzy 20 a 50 rokiem życia. ChP może rzadziej występować u pacjentów pochodzących z Afryki i Azji, chociaż ten wniosek nie jest pewny. Istnieją dowody na to, że choroba występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet.

Pacjenci z chorobą Parkinsona wydają się mieć normalną średnią długość życia: wskaźnik przeżywalności pacjentów po 10 latach od diagnozy jest taki sam jak u ludzi nie cierpiących na ChP. Nierzadko, pacjenci z ChP żyją przez wiele lat z powolnym, ale narastającym nasileniem upośledzających objawów.

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Dane dotyczące efektu leczniczego połączenia entakaponu z lewodopą/karbidopą oparte są na dwóch badaniach, w których 376 pacjentów z chorobą Parkinsona i z nawracającymi objawami końca spodziewanego efektu lewodopy (fluktuacje ruchowe/motoryczne końca dawki) otrzymywało entakapon lub placebo z każdą dawką lewodopy/inhibitora DDC. Codziennie czas aktywności „ON” z entakaponem i bez entakaponu był notowany w domowych dziennikach pacjentów. W pierwszym badaniu entakapon zwiększył średni dzienny czas „ON” o 1 godzinę i 20 min. w porównaniu z danymi przed badaniem. Odpowiadało to zwiększeniu dziennego czasu „ON” o 8,3%. Dzienny czas „OFF” był zmniejszony odpowiednio o 24% w grupie z entakaponem i o 0% w grupie placebo. W drugim badaniu średnia proporcja dziennego czasu „ON” zwiększyła się o 4,5% w porównaniu z danymi przed badaniem. To znaczy, że dzienny czas „ON” średnio zwiększył się o 35 min. Odpowiednio, dzienny czas „OFF” zmniejszył się o 18% w grupie z entakaponem i o 5% w grupie placebo.

Tabletki L-dopa + karbidopa + entakapon zgodnie z opisem w niniejszym planie zarządzania ryzykiem są generyczną wersją oryginalnego produktu referencyjnego (Stalevo®).

Równoważność pomiędzy lekiem oryginalnym a generyczną wersją opiera się na właściwie zaprojektowanych badaniach klinicznych (randomizowane badania krzyżowe, w których badani otrzymywali zarówno lek generyczny, jak i lek referencyjny oryginalny) przeprowadzonych w sumie na 141 zdrowych badanych. Korzyści lecznicze oczekiwane ze stosowania nowego generycznego składu są porównywalne do korzyści leczniczych leku oryginalnego.

### VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie ma pewności, czy jakiegokolwiek istniejące leczenie stosowane w kontroli objawów choroby Parkinsona posiada jakiegokolwiek wpływ na wskaźnik postępowania choroby.

### VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

#### Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Nasilona sztywność mięśni i śmierć tkanki mięśniowej. <i>[Rabdomioliza]</i>	Nagłe zaprzestanie leczenia dopaminergicznego, takiego jak L-dopą i entakaponem, może w rzadkich przypadkach skutkować wspomnianymi klinicznie poważnymi stanami, które mogą wystąpić jednocześnie.	Nie można przewidzieć tych reakcji i dlatego nie ma możliwości zapobiegania ich pojawieniu się poza unikaniem nagłego zaprzestania leczenia.
Zagrażająca życiu gorączka ze zmiennym stanem świadomości i uszkodzeniem narządu ciała <i>[Złośliwy syndrom neuroleptyczny (ang. NMS)]</i>	Nie wiadomo dokładnie jak często to występuje.	
Uszkodzenie wątroby <i>[Zaburzenia wątroby i układu żółciowego oraz nieprawidłowe parametry laboratoryjne wątroby]</i>	Zapalenie wątroby możliwe z żółtaczką zgłaszano wraz z przyjmowaniem łącznie L-dopy, karbidopy i entakaponu, nie wiadomo jednak jak często występuje.	Pacjenci, którzy mają ewentualne objawy zapalenia wątroby (np. utrata apetytu, ogólne złe samopoczucie i utrata wagi w ciągu relatywnie krótkiego czasu, powinni przejść testy wydolności wątroby. Jeżeli zapalenie wątroby zostanie potwierdzone, należy zaprzestać leczenia stopniowo, aby zapobiec pogłębieniu się uszkodzenia wątroby.
Impulsywne i kompulsywne zachowanie oraz trudność w	Zgłaszane zaburzenia kontroli impulsów i/lub	Zdarzenia te wydają się być związane z poziomem

<p>kontrolowaniu impulsów</p> <p><i>[Zaburzenia kontroli impulsów]</i></p>	<p>kompulsywne zachowanie wydają się powszechne dla wielu leków, które zwiększają poziom dopaminy w mózgu, w tym dla L-dopy i entakaponu. Zaburzenia te przybierają różną formę, w tym obsesyjne uprawianie hazardu, zwiększone pożądanie płciowe i nasilony popęd seksualny, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, napadowe objadanie się i kompulsywne jedzenie.</p>	<p>dopaminy i można je kontrolować poprzez zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia jeśli uzna się to za konieczne.</p>
<p>Nastrój depresyjny i myśli samobójcze</p> <p><i>[Depresja z tendencjami samobójczymi]</i></p>	<p>Leczenie dopaminergiczne takie jak L-dopą i entakaponem może zmieniać sposób myślenia pacjentów z powodu zmian w związkach chemicznych mózgu. Nastrój depresyjny często obserwuje się w przypadku kombinacji L-dopy, karbidopy i entakaponu, nie wiadomo jednak jak często doprowadza to do myśli samobójczych lub samobójczych zachowań.</p>	<p>Zdarzenia te wydają się być związane z poziomem dopaminy i można je kontrolować poprzez zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia jeśli uzna się to za konieczne.</p>
<p>Krwawienie z żołądka lub jelit</p> <p><i>[Krwotoki żołądkowo-jelitowe]</i></p>	<p>Niezbyt często zgłaszano różne formy krwawienia z jelita w związku z leczeniem L-dopą, karbidopą i entakaponem.</p>	<p>Należy zbadać epizod krwawienia z jelita i rozważyć zaprzestanie leczenia połączeniem leków w razie konieczności.</p>
<p>Zapalenie jelita grubego z ostrą, niekiedy krwawą biegunką i bólem brzucha</p> <p><i>[Zapalenie okrężnicy]</i></p>	<p>Niezbyt często zgłaszano zapalenie jelita grubego w związku z leczeniem L-dopą, karbidopą i entakaponem.</p>	<p>Przedłużająca się lub uporczywa biegunka w czasie stosowania entakaponu może być znakiem zapalenia okrężnicy. Należy przerwać leczenie u pacjentów z takimi objawami i rozważyć przeprowadzenie pełnego badania przyczyny objawów.</p>
<p>Zmniejszenie liczby składników krwi (płytek krwi) odpowiedzialnych za</p>	<p>Niezbyt często zgłaszano zmniejszenie liczby płytek krwi, odpowiedzialnych za</p>	<p>Należy wykonać badanie krwi dla określenia liczby komórek krwi u pacjentów</p>

<p>normalną krzepliwość krwi, związane z nieprawidłowym krwawieniem (np. nieoczekiwane zasinienia (siniaki), krwawienia z nosa lub krwawienie do narządów ciała)</p> <p><i>[Trombocytopenia]</i></p>	<p>normalną krzepliwość krwi, w związku z leczeniem L-dopą, karbidopą i entakaponem.</p>	<p>przyjmujących Ldopę + entakapon przez dłuższy okres czasu i rozważyć zaprzestanie leczenia w przypadku zaobserwowania znacznego zmniejszenia liczby płytek krwi. Ponadto, u pacjentów z niespodziewanym krwawieniem/krwotokiem również należy sprawdzić liczbę płytek krwi.</p>
<p>Spadek ciśnienia krwi podczas wstawiania</p> <p><i>[Niedociśnienie ortostatyczne]</i></p>	<p>Kombinacja L-dopy, karbidopy i entakaponu może mieć wpływ na sposób kontrolowania ciśnienia krwi szczególnie u pacjentów, którzy przyjmują leki mogące obniżać ciśnienie krwi. Było to często zgłaszane i w ciężkim przypadku może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługę maszyn.</p>	<p>Może zostać opanowane przez modyfikację dawki.</p>
<p>Atak serca i inne objawy związane z zablokowaniem / stwardnieniem naczyń krwionośnych (np. ból w klatce piersiowej podczas ćwiczeń)</p> <p><i>[Zawał mięśnia sercowego i inna choroba niedokrwienna serca]</i></p>	<p>Dane z wielu badań klinicznych przeprowadzonych u ponad 2000 pacjentów z chorobą Parkinsona wykazały, że atak serca wystąpił u około 1 na 250 pacjentów, zaś inne objawy związane z zablokowaniem lub stwardnieniem naczyń krwionośnych u około 3 na 200 pacjentów.</p>	<p>Pacjenci ze stwierdzoną chorobą serca powinni być uważnie monitorowani podczas leczenia kombinacją L-dopy, karbidopy i entakaponu.</p>

### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
<p>Ciężkie reakcje skórne i alergiczne</p>	<p>Stosowanie L-dopy, karbidopy i entakaponu jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzonym uczuleniem na te leki lub soję, orzeszki ziemne lub jakiegokolwiek inne składniki tabletek.</p>

	Często zgłaszano wysypkę skórą, inne cięższe reakcje skórne, w tym obrzęk i pokrzywka występowały rzadko lub z nieznaną częstotliwością i dlatego uznawane są za potencjalne ryzyko.
Rak prostaty	Dane pochodzące z dużego badania klinicznego porównującego karbidopę + L-dopę z entakaponem lub bez entakaponu wykazały, że u mężczyzn leczonych entakaponem rak prostaty wystąpił około 4 x częściej. Pacjenci z chorobą Parkinsona są w podobnym wieku co pacjenci chorujący na raka prostaty. Nie ma pewności, czy entakapon spowodował raka prostaty, czy też była to kwestia przypadku.
Przypadkowe przyjęcie niewłaściwej dawki <i>[Błąd w stosowaniu leku]</i>	Tabletki L-dopy, karbidopy i entakaponu są dostępne w różnych kombinacjach dawek, aby umożliwić właściwy indywidualny dobór dawki. Z powodu różnej kombinacji dawek istnieje teoretyczna możliwość przypadkowego przyjęcia niewłaściwej dawki, nie wiadomo jednak, czy jest to rzeczywisty problem w klinicznym zastosowaniu.

### Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie w czasie ciąży	Wpływ połączenia L-dopy, karbidopy i entakaponu na ciążę nie jest znany, jednakże badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały niekorzystny wpływ na rozwijający się płód.

### VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zawiera szczegółowe informacje na temat stosowania leku, ryzyka i zaleceń dotyczących minimalizacji ryzyka przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia. Skrócona wersja ChPL napisana w języku zrozumiałym dla pacjenta jest dostępna w formie ulotki dołączonej do opakowania. Przedstawione w tych dokumentach działania traktowane są jako standardowe środki minimalizacji ryzyka.

Charakterystykę produktu Leczniczego i ulotkę dla pacjenta tabletek generycznych lewodopa + karbidopa + entakapon można znaleźć na stronie EPAR.

Lewodopa + karbidopa + entakapon były szeroko stosowane w praktyce klinicznej w leczeniu choroby Parkinsona. Poszczególne składniki oraz ich kombinacja zostały szeroko przebadane i profil bezpieczeństwa tych leków jest dobrze znany. Tabletki lewodopa + karbidopa +

entakapon, o których mowa w niniejszym planie zarządzania ryzykiem, są generyczną wersją Stalevo i uważane są za równoważne w stosunku do leku referencyjnego; nie pojawiły się żadne nowe zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa związane ze specyficzną generyczną formułą.

#### **VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (jeśli dotyczy)**

Nie dotyczy.

#### **VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

<b>Wersja dokumentu</b>	<b>Data</b>	<b>Zagadnienie</b>	<b>Komentarze</b>
1	24 czerwca 2014 r.	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa, PV, środki minimalizacji ryzyka i EPAR zaktualizowane zgodnie z komentarzem osoby oceniającej z dnia 31 marca 2014 r.	Aktualizacja do zaproponowanej Wersji 1 (7 listopada 2013 r.)  Pozostaje jako Wersja 1 PZR oczekując na zgodę i zatwierdzenie w ramach procedury FI/H/831/01-04/DC