

## VI.2 VI.2 Posumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczące produktu leczniczego Padovel przeznaczone do publicznej wiadomości

### VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Choroba Parkinsona jest drugą najczęstszą chorobą neurodegeneracyjną po chorobie Alzheimera, cierpi na nią około siedmiu milionów ludzi na całym świecie, z tego jeden milion w Stanach Zjednoczonych (Yao SC et al., 2013). Prewalencja (częstości występowania danej choroby w ściśle określonym okresie) choroby Parkinsona wynosi około 0,3% ogólnej liczby obywateli w krajach przemysłowych. Na chorobę Parkinsona częściej zapadają osoby starsze, prewalencja podwyższa się do 1% u osób powyżej 60 roku życia i do 4% u osób powyżej 80 roku życia (de Lau a Breteler, 2006). Choroba przeciętnie rozwija się około 60 roku życia, ale 5-10% przypadków, określanych jako wcześniejszy początek choroby rozwija się już w wieku między 20 a 50 rokiem życia. Występowanie choroby Parkinsona wśród osób starszych populacji pochodzenia afrykańskiego i azjatyckiego może być niższe, chociaż odkrycie to jest sporne. Niektóre badania podają częstsze występowanie u mężczyzn niż u kobiet, ale w innych badaniach nie udało się odkryć różnic w występowaniu u obu płci. Częstość występowania (nowy początek choroby w ciągu roku) choroby Parkinsona podaje się między 8 a 18 na 100.000 osób za rok (de Lau a Breteler, 2006).

### VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Padovel (inna nazwa leku Stalevo) wskazany jest do leczenia pacjentów dorosłych z idiopatyczną chorobą Parkinsona w dwóch wskazaniach. Po pierwsze w celu zastąpienia ekwiwalentów dawek każdego z trzech składników o natychmiastowym uwalnianiu (karbidopa / lewodopa i entakapon), które pierwotnie podawano jako oddzielne preparaty. Po drugie w celu zastąpienia preparatu karbidopa / lewodopa o natychmiastowym uwalnianiu (bez entakaponu) u pacjentów, u których wystąpiły objawy skrócenia czasu działania leków, ale tylko u tych przyjmujących ogólną dawkę dzienną lewodopy 600 mg lub mniej oraz nie doświadczających/bez objawów dyskinezy.

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

### VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

#### Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Co wiadomo	Zapobieganie
Uszkodzenie wątroby / Ciężkie uszkodzenie wątroby	U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się podawanie połączenia karbidopy, lewodopy oraz entakaponu przy zachowaniu dużej ostrożności. U pacjentów z ciężkimi uszkodzeniami wątroby produkt ten jest niewskazany.	W wypadku długotrwałego łącznego podawania karbidopy, lewodopy, i entakaponu, konieczne są okresowe badania funkcji wątroby. W wypadku łagodnych zaburzeń czynności wątroby może wystąpić konieczność zmniejszenia dawki.
Jaskra z wąskim kątem przesączenia/ przewlekła jaskra z szerokim kątem przesączenia	U pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączenia leczenie kombinacją lewodopy/karbidopy i entakaponu jest niewskazane. Pacjenci z przewlekłą jaskrą z szerokim kątem przesączenia mogą być leczeni połączeniem lewodopy/karbidopy i entakaponu przy zachowaniu dużej ostrożności.	U pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączenia leczenie połączeniem lewodopy/karbidopy i entakaponu jest niewskazane. Pacjenci z przewlekłą jaskrą z szerokim kątem przesączenia mogą być leczeni połączeniem lewodopy/karbidopy i entakaponu przy zachowaniu dużej ostrożności i pod warunkiem, że ciśnienie

		wewnątrzgałkowe jest ustabilizowane, a pacjent jest poddany ścisłej obserwacji.
Guz chromochłonny	U pacjentów z guzem chromochłonnym leczenie połączeniem lewodopy/karbidopy i entakaponu jest niewskazane.	U pacjentów z guzem chromochłonnym leczenie połączeniem lewodopy/karbidopy i entakaponu jest niewskazane.
Leczenie skojarzone z nieselektywnymi inhibitorami monoamino-oksydazy (MAO-A a MAO-B) (np. fenzylina, tranylcypromina) i selektywnymi inhibitorami MAO-A i MAO-B.	Łączne podawanie leków przeciwpsychotycznych blokujących dopaminowy receptor, zwłaszcza antagonistów receptorów D2 może spowodować zmniejszenie działania przeciwparkinsonowego i następujące pogorszenie objawów choroby Parkinsona.	Podawanie łączne lewodopy / karbidopy i entakaponu z nieselektywnymi i selektywnymi MAO-A i MAO-B jest niewskazane.
W wywiadzie złośliwy zespół neuroleptyczny (neuroleptic malignant syndrom- NMS) i/lub nieurazowa rabdomioliza	Po ciężkich dyskinezach lub złośliwym zespole neuroleptycznym (NMS) u pacjentów z chorobą Parkinsona czasami odnotowywano rabdomiolizę, zwłaszcza po nagłym obniżeniu dawki lub zaprzestaniu podawania entakaponu i jednoczesnym podawaniu innych dopaminergicznych produktów leczniczych. NMS, wraz z rabdomiolizą oraz hipertermią charakteryzują objawy motoryczne (sztywność, drgawki kloniczne mięśni, drżenie), zmiany stanu psychicznego (np. niepokój, dezorientacja, utrata przytomności), przegrzanie, zaburzenia czynności układu autonomicznego (tachykardia, niestabilne ciśnienie krwi) oraz zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej w surowicy.	W kontrolowanych badaniach klinicznych nie zgłaszano wystąpienia NMS ani rabdomiolizy w związku z nagłym odstawieniem entakaponu. Od czasu wprowadzenia entakaponu na rynek występowały jednak odosobnione przypadki NMS, zwłaszcza po nagłym obniżeniu dawki lub odstawieniu entakaponu. Jeśli niezbędna jest zmiana leczenia połączeniem lewodopy, karbidopy i entakaponu za produkt z lewodopą i inhibitorem DDC bez entakaponu, to rozpoczęcie podawania produktu należy wykonać powoli, niezbędne może być zwiększenie dawki lewodopy.
W wywiadzie ciężka choroba sercowo-naczyniowa, endokrynologiczna, choroba nerek lub płuc, astma oskrzelowa, choroba wrzodowa lub drgawki.	U pacjentów zgłaszających w wywiadzie ciężką chorobę sercowo-naczyniową, endokrynologiczną, chorobę nerek lub płuc, astmę oskrzelową, chorobę wrzodową lub drgawki mogą częściej występować zdarzenia niepożądane.	Lekarz musi mieć świadomość ryzyka częstszego występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku tych chorób.
W wywiadzie zawał serca	U pacjentów zgłaszających w wywiadzie zawał serca z rezydualną przedsionkową lub komorową arytmia połączenie lewodopy i entakaponu należy podawać przy zachowaniu dużej ostrożności.	W okresie rozpoczęcia leczenia należy ściśle obserwować funkcję mięśnia serca.
Obecność zmian psychicznych, depresji z tendencjami	Podawanie łączne lewodopy, karbidopy i entakaponu wiąże się z ryzykiem rozwoju zmian	U wszystkich pacjentów należy ściśle obserwować ewentualny rozwój zmian psychicznych,

<p>samobójczymi oraz innych poważnych zachowań antyspołecznych.</p>	<p>psychicznych, depresji z tendencjami samobójczymi oraz innych poważnych zachowań antyspołecznych.</p>	<p>depresji z tendencjami samobójczymi oraz innych poważnych zachowań antyspołecznych. Pacjentów zgłaszających w wywiadzie psychozę lub chorobę psychiatryczną należy leczyć przy zachowaniu dużej ostrożności.</p>
<p>Niedociśnienie ortostatyczne</p>	<p>U pacjentów z chorobą Parkinsona łączne podawanie entakaponu i lewodopy może wywołać niedociśnienie ortostatyczne.</p>	<p>Kontrole ciśnienia krwi</p>
<p>Senność i epizody nagłego zaśnięcia</p>	<p>U pacjentów z chorobą Parkinsona łączne podawanie entakaponu i lewodopy może powodować senność oraz epizody nagłego zaśnięcia.</p>	<p>Dlatego należy zachować ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p>Dopaminergiczne działania niepożądane, np. dyskineza</p>	<p>W badaniach klinicznych wykazano częstsze występowanie dopaminergicznych działań niepożądanych, np. dyskinezy, u chorych leczonych entakaponem oraz agonistami dopaminy (jak np. bromokryptyna), selegiliną lub amantadyną, w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących te produkty lecznicze i placebo.</p>	<p>Może być konieczne skorygowanie dawek innych produktów leczniczych stosowanych w chorobie Parkinsona, jeśli dojdzie do odstawienia produktu leczniczego zawierającego lewodopę/karbidopę i entakapon</p>
<p>Znieczulenie ogólne</p>	<p>U pacjenta, u którego wymagane jest przeprowadzenie znieczulenia ogólnego można kontynuować leczenie połączeniem karbidopy/lewodopy i entakaponu, jeśli pacjent jest w stanie przyjmować doustnie płyny i produkty lecznicze.</p>	<p>Jeśli leczenie zostało czasowo wstrzymane, może być wznowione w tej samej dawce w chwili, kiedy produkty lecznicze można podawać doustnie.</p>
<p>Biegunka</p>	<p>Biegunki występują bardzo często w leczeniu z zastosowaniem karbidopy/lewodopy i entakaponu. Przewlekła lub utrzymująca się biegunka może być objawem zapalenia jelit.</p>	<p>Należy obserwować masę ciała pacjenta, aby zapobiec jej nadmiernemu ubytkowi. W wypadku utrzymującej się lub przedłużającej się biegunki należy odstawić produkt leczniczy i rozpocząć adekwatne leczenie.</p>
<p>Impulsywne zaburzenia zachowania</p>	<p>Impulsywne zaburzenia zachowania: patologiczna skłonność do gier hazardowych, zwiększenie popędu płciowego (libido) i zwiększona aktywność seksualna, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne były odnotowane u pacjentów leczonych agonistami dopaminy i innymi preparatami</p>	<p>Pacjentów należy poddawać regularnym badaniom kontrolnym w celu ujawnienia typu zachowań kompulsywnych.</p>

	dopaminergicznymi, łącznie z połączeniem karbidopy/lewodopy i entakaponu.	
Utrata masy ciała	Utrata masy ciała i brak apetytu są częstymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia połączeniem karbidopy/lewodopy i entakaponu. Przewlekła lub utrzymująca się biegunka może być objawem zapalenia jelit.	Należy obserwować masę ciała pacjenta, aby zapobiec jej nadmiernemu ubytkowi. W wypadku utrzymującej się lub przedłużającej się biegunki należy odstawić produkt leczniczy i rozpocząć adekwatne leczenie.
Fałszywie dodatnie wyniki testów laboratoryjnych	Połączenie lewodopy z karbidopą, może powodować powstanie fałszywie dodatniego wyniku, gdy stosowany jest test paskowy do wykrywania ketonów w moczu; reakcja ta nie ulega zmianie pod wpływem gotowania próbki moczu. Zastosowanie testu z oksydazą glukozy może dać fałszywie ujemne wyniki na wykrycie glukozy w moczu.	Należy liczyć się z możliwością powstania fałszywie dodatniego wyniku.
Łączne podawanie lewodopy z lekami przeciw nadciśnieniu tętniczemu.	W razie przyjmowania lewodopy i leków przeciwko nadciśnieniu tętniczemu może dojść do symptomatycznego nagłego obniżenia ciśnienia.	Konieczne może być skorygowanie dawki leków przeciwko nadciśnieniu tętniczemu i obserwacja ciśnienia krwi.
Łączne podawanie lewodopy, karbidopy i entakaponu z antydepresantami	Zgłaszano rzadko występujące interakcje trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych z lewodopą i karbidopą przejawiające się niedociśnieniem i mimowolnymi ruchami. Interakcje między entakaponem i imipraminą oraz entakaponem i moklobemidem były badane po podaniu jednorazowych dawek zdrowym ochotnikom	Należy zachować szczególną ostrożność przy jednoczesnym podawaniu wymienionych substancji.
Cytochrome P450 2C9	Dane pochodzące z badań prowadzonych in vitro na preparatach mikrosomów ludzkiej wątroby wskazują, że entakapon hamuje działanie cytochromu P450 2C9. Z tego powodu entakapon może wpływać na działanie innych produktów leczniczych, które są rozkładane przez ten system (np. z warfaryną).	Należy przeprowadzać kontrole krzepliwości krwi przy łącznym podawaniu entakaponu z warfaryną.
Stosowanie innych produktów leczniczych przeciwko chorobie Parkinsona	Do tej pory nie odkryto typu interakcji wykluczającej jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych przeciwko chorobie Parkinsona w połączenia lewodopy z karbidopą i entakaponem. Entakapon w dużych	W zalecanych dawkach (do 200 mg entakaponu 10 x dziennie) nie dochodzi do interakcji z innymi produktami leczniczymi przeciwko chorobie Parkinsona.

	dawkach może wpływać na wchłanianie karbidopy.	
Dyskineza (ruchy mimowolne)	Dyskineza występuje u około 19% pacjentów – bardzo często	Dyskineza pojawia się najczęściej na początku leczenia, jej częstość i nasilenie można zmniejszyć poprzez zmniejszenie dawki lewodopy.
Niestrawność	Niestrawność, nudności i biegunka występują u około 15% pacjentów. Powszechna jest biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, dyspepsja, bóle brzucha, uczucie dyskomfortu w brzuchu, suchość w ustach. Rzadziej występuje zapalenie jelit i zaburzenia połykania.	U pacjentów cierpiących na astenię, anoreksję i szybki ubytek masy ciała należy wykonać całościowe badanie łącznie z badaniami wątroby. Obniżenie dawki lewodopy zmniejszy częstość i nasilenie reakcji dopaminergicznych.
Działania niepożądane w mięśniach, kościach i tkance łącznej.	Bardzo często występują skurcze mięśni i bóle stawów. Częstość występowania rabdomiolizy (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych) jest nieznana. Bóle mięśni, kości i tkanki łącznej występują u około 12% pacjentów.	Każde nagłe obniżenie dawki lub odstawienie lewodopy należy dokładnie obserwować, szczególnie u pacjentów przyjmujących neuroleptyki. Jeśli konieczna jest wymiana połączenia lewodopy, z karbidopą i, entakaponem a produkt z lewodopą i inhibitorem DDC- należy wyjaśnić skrót bez entakaponu, powinna ona następować powoli, konieczne może okazać się podwyższenie dawki lewodopy.

### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Co wiadomo
N/A	N/A
N/A	N/A

### Podsumowanie ważnych brakujących informacji

Ryzyko	Co wiadomo
Uszkodzenie nerek	<b>Uszkodzenie nerek</b> nie ma wpływu na farmakokinetykę entakaponu. Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących farmakokinetyki lewodopy i karbidopy u pacjentów z niewydolnością nerek. Z tego powodu produkty zawierające lewodopę, karbidopę oraz entakapon należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów z poważnym uszkodzeniem nerek oraz u pacjentów poddawanych dializie krwi.

<b>Płodność</b>	<p>Badania płodności przeprowadzanych na zwierzętach nie wykonywano odnośnie połączenia lewodopy, karbidopy i entakaponu. W przedklinicznych badaniach płodności dotyczących oddzielnie lewodopy, karbidopy i/lub entakaponu nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych odnoszących się do płodności.</p>
<b>Ciąża</b>	<p>Badania odnośnie poszczególnych substancji przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną. Ryzyko u człowieka jest nieznane. Nie istnieją odpowiednie dane dotyczące stosowania połączenia lewodopy/karbidopy/entakaponu u kobiet w ciąży.</p>
<b>Karmienie piersią</b>	<p>Lewodopa przechodzi do mleka matki. Udowodniono tłumienie laktacji podczas leczenia lewodopą. Karbidopa i entakapon przechodzą do mleka zwierząt, ale nie ma danych na temat przechodzenia do mleka kobiecego. Nie są znane ryzyka podawania lewodopy, karbidopy i entakaponu dzieciom.</p>

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

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu do obrotu

VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym