

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comtan 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg entakaponu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1,82 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Brązowawo-pomarańczowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane z napisem „Comtan” wytłoczonym na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Entakapon jest wskazany jako środek wspomagający leczenie standardowymi produktami lewodopy z benserazydem lub lewodopy z karbidopą u dorosłych pacjentów z chorobą Parkinsona i fluktuacjami ruchowymi końca dawki, których nie można opanować stosując te połączenia produktów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Entakapon może być stosowany tylko w skojarzeniu z produktami złożonymi: lewodopy z benserazydem lub lewodopy z karbidopą. Wszystkie informacje dotyczące wspomnianych produktów złożonych mają zastosowanie w przypadku ich skojarzonego użycia z entakaponem.

Dawkowanie

Jedna tabletki 200 mg jest przyjmowana z każdą dawką produktu zawierającego lewodopę z inhibitorem dopa-dekarboksylazy. Maksymalna zalecana dawka wynosi 200 mg dziesięć razy na dobę, czyli 2 000 mg entakaponu.

Entakapon wzmacnia działanie lewodopy, dlatego w pierwszych dniach lub tygodniach po rozpoczęciu leczenia entakaponem jest często niezbędne dostosowanie dawek lewodopy, w celu zmniejszenia związanych z jej podawaniem działań niepożądanych o charakterze dopaminergicznym, takich jak: dyskinezy, nudności, wymioty i omamy. Należy zmniejszyć dobową dawkę lewodopy o około 10–30%, poprzez zwiększenie odstępów między dawkami i (lub) zmniejszenie pojedynczej dawki lewodopy, w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

W przypadku przerwania leczenia entakaponem, konieczne jest dostosowanie dawkowania innych leków stosowanych w chorobie Parkinsona, w szczególności lewodopy, w celu osiągnięcia wystarczającego opanowania objawów parkinsonizmu.

Entakapon zwiększa dostępność biologiczną lewodopy zawartej w standardowych produktach zawierających lewodopę z benserazydem nieco bardziej (o 5–10%) niż w przypadku standardowych produktów lewodopy z karbidopą. Z tego względu, chorzy przyjmujący standardowe produkty

lewodopy z benserazydem mogą wymagać znaczniejszego zmniejszenia dawki lewodopy na początku stosowania entakaponu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Niewydolność nerek nie wpływa na parametry farmakokinetyczne entakaponu, dlatego nie ma konieczności zmiany dawkowania u tych pacjentów. Jednak w przypadku chorych dializowanych, można rozważyć wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Patrz punkt 4.3.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawek entakaponu u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Comtan u dzieci w wieku do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Entakapon podaje się doustnie, jednocześnie z każdą dawką produktu zawierającego lewodopę z karbidopą lub lewodopę z benserazydem.

Entakapon można przyjmować wraz z posiłkami lub niezależnie od nich (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zaburzenie czynności wątroby.
- Guz chromochłonny.
- Jednoczesne stosowanie entakaponu z nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO-A i MAO-B), np. fenelzyną, tranilcyprominą.
- Jednoczesne podawanie selektywnego inhibitora MAO-A z selektywnym inhibitorem MAO-B i entakaponem (patrz punkt 4.5).
- Stwierdzony w wywiadzie złośliwy zespół neuroleptyczny (Neuroleptic Malignant Syndrome–NMS) i (lub) bezurazowy rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z chorobą Parkinsona rzadko obserwowano rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, wtórny do ciężkich dyskinez, lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS).

NMS, przebiegający z rozpadem mięśni poprzecznie prążkowanych oraz hipertermią, charakteryzuje się objawami motorycznymi (sztywnością, skurczami klonicznymi mięśni, drżeniem), zmianami stanu psychicznego (np. pobudzeniem, splątaniem, śpiączką), hipertermią, zaburzeniami czynności wegetatywnych (przyspieszoną czynnością serca, chwiejnym ciśnieniem tętniczym) oraz zwiększoną aktywnością fosfokinazy kreatynowej. W poszczególnych przypadkach mogą być zauważalne tylko niektóre objawy i (lub) zmiany.

Podczas kontrolowanych badań nie odnotowano przypadków wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego ani rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych, związanego z nagłym przerwaniem stosowania entakaponu. Od czasu wprowadzenia na rynek donoszono o pojedynczych przypadkach NMS, zwłaszcza po nagłym zmniejszeniu dawki lub odstawieniu entakaponu i innych towarzyszących dopaminergicznych produktów leczniczych. Jeśli odstawienie entakaponu i innych leków dopaminergicznych jest konieczne, powinno ono następować powoli, a w razie wystąpienia objawów

podmiotowych i (lub) przedmiotowych pomimo powolnego odstawiania leku, konieczne może okazać się zwiększenie dawki lewodopy.

Terapia entakaponem powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Ze względu na swój mechanizm działania, entakapon może wpływać na metabolizm oraz nasilać działanie leków zawierających grupę katecholową. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność stosując entakapon u pacjentów otrzymujących leki metabolizowane przy udziale katecholo-O-metylotransferazy (COMT), np.: rymiterolu, izoprenaliny, adrenaliny, noradrenaliny, dopaminy, dobutaminy, α -metyldopy i apomorfiny (patrz także punkt 4.5).

Entakapon jest stosowany zawsze w skojarzeniu z lewodopą. Z tego względu, stosując entakapon, należy zachować środki ostrożności odnoszące się do stosowania lewodopy. Entakapon zwiększa dostępność biologiczną lewodopy zawartej w standardowych produktach lewodopy z benserazydem o 5–10% w porównaniu do standardowych produktów lewodopy z karbidopą. Z tego względu, niepożądane działania dopaminergiczne mogą występować z większą częstotliwością, gdy entakapon jest dodany do leczenia produktem lewodopy z benserazydem (patrz także punkt 4.8). W celu zmniejszenia dopaminergicznych działań niepożądanych, związanych z podawaniem lewodopy, często konieczne jest dostosowanie dawki lewodopy w czasie pierwszych dni lub tygodni po wprowadzeniu leczenia entakaponem, do stanu klinicznego pacjenta (patrz punkt 4.2 oraz 4.8).

Entakapon może nasilać niedociśnienie ortostatyczne wywołane podawaniem lewodopy. Entakapon należy ostrożnie stosować u chorych przyjmujących inne leki, które mogą wywołać niedociśnienie ortostatyczne.

W badaniach klinicznych wykazano częstsze występowanie dopaminergicznych działań niepożądanych, np. dyskinezy, u chorych leczonych entakaponem oraz agonistami dopaminy (takimi jak bromokryptyna), selegiliną lub amantadyną, w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących te leki i placebo. Na początku leczenia entakaponem może być konieczne skorygowanie dawek innych produktów leczniczych stosowanych w chorobie Parkinsona.

Entakapon podawany w skojarzeniu z lewodopą może powodować u pacjentów z chorobą Parkinsona senność oraz epizody nagłego zaśnięcia. Dlatego należy zachować ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz również punkt 4.7).

Zaleca się kontrolę masy ciała, aby zapobiec jej nadmiernemu zmniejszeniu, u pacjentów, u których występuje biegunka. Przedłużająca się lub uporczywa biegunka występująca podczas leczenia entakaponem, może być oznaką zapalenia jelita grubego. W razie przedłużającej się lub uporczywej biegunki należy przerwać stosowanie produktu leczniczego oraz rozważyć odpowiednie leczenie i badania.

Pacjentów należy systematycznie obserwować, czy nie występują u nich zaburzenia kontroli impulsów. Pacjentów oraz ich opiekunów należy poinformować o tym, że podczas leczenia agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi, takimi jak Comtan, w skojarzeniu z lewodopą mogą wystąpić objawy behawioralne zaburzeń kontroli impulsów, w tym patologiczna skłonność do gier hazardowych, wzrost popędu płciowego (libido), zwiększenie aktywności seksualnej, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, napadowe objadanie się oraz jedzenie kompulsywne. W razie wystąpienia powyższych objawów zaleca się dokonanie oceny prowadzonego leczenia.

U pacjentów z postępującą anoreksją, astenią i zmniejszeniem masy ciała w stosunkowo krótkim czasie, należy rozważyć przeprowadzenie ogólnej oceny lekarskiej włączając ocenę czynności wątroby.

Comtan zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano żadnych interakcji pomiędzy entakaponem i karbidopą przy zachowaniu zalecanego schematu dawkowania. Nie badano oddziaływania farmakokinetycznego z benserazydem.

W badaniach, w których zdrowym ochotnikom podano pojedynczą dawkę leku, nie obserwowano interakcji między entakaponem i imipraminą oraz między entakaponem i moklobemidem. Podobnie w badaniach, w których pacjentom z chorobą Parkinsona podawano wielokrotnie dawkę leku, nie obserwowano interakcji zachodzących między entakaponem i selegiliną. Jednakże, doświadczenie dotyczące klinicznego stosowania entakaponu z wieloma produktami leczniczymi, w tym inhibitorami MAO-A, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, inhibitorami wychwytu zwrotnego noradrenaliny, takimi jak: dezypramina, maprotylina i wenlafaksyna oraz lekami metabolizowanymi z udziałem COMT (np. leki zawierające grupę katecholową: rymiterol, izoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metyldopa, apomorfina i paroksetyna) jest nadal ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania entakaponu z tymi lekami (patrz także punkt 4.3 i 4.4).

Entakapon może być stosowany z selegiliną (selektywny inhibitor MAO-B), ale jej dobową dawkę nie powinna być większa niż 10 mg.

W przewodzie pokarmowym entakapon może tworzyć związki chelatowe z żelazem. Dlatego należy zachować przynajmniej 2–3 godziny odstępu między przyjmowaniem entakaponu i produktów żelaza (patrz punkt 4.8).

Entakapon wiąże się z albuminą ludzką w miejscu wiązania II, do którego przyłączają się również inne leki, między innymi diazepam oraz ibuprofen. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji z udziałem diazepamu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie z wynikami badań *in vitro*, nie należy oczekiwać istotnego wypierania z połączeń z albuminą w zakresie terapeutycznych stężeń leków.

Ze względu na powinowactwo entakaponu do cytochromu P450 2C9 w warunkach *in vitro* (patrz punkt 5.2), można spodziewać się jego wpływu na produkty lecznicze z metabolizmem zależnym od tego izoenzymu, takie jak S-warfaryna. Jednakże, w badaniach interakcji u zdrowych ochotników entakapon nie zmieniał stężenia S-warfaryny w osoczu, podczas gdy wartość AUC dla R-warfaryny zwiększyła się średnio o 18% (CI₉₀ 11–26%). Wartości INR zwiększyły się średnio o 13% (CI₉₀ 6–19%). Dlatego u pacjentów otrzymujących warfarynę zaleca się kontrolę INR w początkowym okresie leczenia entakaponem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach przedklinicznych, w których zwierzętom podawano entakapon w dawkach znacznie większych niż dawki terapeutyczne, nie zaobserwowano działania teratogennego ani toksycznego na płód. Ze względu na brak doświadczenia dotyczącego stosowania u kobiet ciężarnych, entakapon nie powinien być podawany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach wykazano, że entakapon przenika do mleka. Bezpieczeństwo stosowania entakaponu u niemowląt nie jest znane. Kobiety przyjmujące entakapon nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Comtan podawany z lewodopą może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Entakapon podawany z lewodopą może powodować zawroty głowy oraz

objawy niedociśnienia ortostatycznego. Dlatego należy zachować ostrożność w trakcie prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Pacjentów leczonych entakaponem podawanym w skojarzeniu z lewodopą, u których występuje senność i (lub) epizody nagłego zaśnięcia należy poinstruować, aby do czasu ustąpienia tych objawów nie prowadzili pojazdów mechanicznych i (lub) nie brali udziału w czynnościach, których wykonywanie w czasie upośledzenia sprawności może prowadzić do poważnego urazu lub śmierci pacjenta, lub innych osób (np. obsługa urządzeń mechanicznych) (patrz również punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane entakaponu są związane ze zwiększeniem aktywności układu dopaminergicznego i występują zwykle w początkowym okresie leczenia. Ich częstość i nasilenie można zmniejszyć poprzez zmniejszenie dawki lewodopy. Do innych, częściej spotykanych działań niepożądanych należą zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, np.: nudności, wymioty, ból brzucha, zaparcia i biegunka. Może również wystąpić czerwono-brązowe zabarwienie moczu, lecz jest to niegroźny objaw.

Zwykle działania niepożądane związane z przyjmowaniem entakaponu są łagodne do umiarkowanych. W badaniach klinicznych najczęstszymi działaniami niepożadanymi, prowadzącymi do zaprzestania stosowania entakaponu, były zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (np.: biegunka, 2,5% przypadków) oraz nasilenie dopaminergicznych działań niepożądanych lewodopy (np. dyskinezy, 1,7% przypadków).

Dyskinezy (27%), nudności (11%), biegunkę (8%), bóle brzucha (7%) oraz suchość w jamie ustnej (4,2%) odnotowywano znacząco częściej u chorych przyjmujących entakapon niż u pacjentów otrzymujących placebo. Dane pochodzą z badań klinicznych obejmujących 406 pacjentów przyjmujących entakapon i 296 pacjentów otrzymujących placebo.

Niektóre działania niepożądane, takie jak dyskinezy, nudności oraz bóle brzucha, mogą występować częściej u chorych przyjmujących większe dawki entakaponu (od 1 400 mg do 2 000 mg na dobę) niż u pacjentów leczonych mniejszymi dawkami leku.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W przedstawionej poniżej Tabeli 1 zebrano działania niepożądane obserwowane w czasie trwania badań klinicznych oraz od momentu wprowadzenia produktu na rynek.

Tabela 1* Działania niepożądane leku

Zaburzenia psychiczne	
Często:	Bezsenność, omamy, splątanie, koszmary senne
Bardzo rzadko:	Pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Dyskinezy
Często:	Nasilenie choroby Parkinsona, zawroty głowy, dystonia, hiperkineza
Zaburzenia serca**	
Często:	Przypadki choroby niedokrwiennej serca, inne niż zawał mięśnia sercowego (np. dławica piersiowa)
Niezbyst często:	Zawał mięśnia sercowego

Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Nudności
Często:	Biegunka, bóle brzucha, suchość w jamie ustnej, zaparcie, wymioty
Bardzo rzadko:	Anoreksja
Nie znana:	Zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko:	Nieprawidłowe wartości wyników testów wątrobowych
Nie znana:	Zapalenie wątroby, głównie z cholestazą (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Rzadkie:	Wysypka rumieniowata lub grudkowo-plamkowa
Bardzo rzadkie:	Pokrzywka
Nie znane:	Odbarwienie skóry, włosów, zarostu i paznokci
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często:	Zmiany w zabarwieniu moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	Zmęczenie, wzmożone pocenie się, upadki
Bardzo rzadko:	Zmniejszenie masy ciała

- * Działania niepożądane zostały uszeregowane wg częstości ich występowania, najczęściej występujące podano jako pierwsze, stosując następującą klasyfikację: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych, ponieważ nie można uzyskać przekonującego oszacowania na podstawie badań klinicznych lub epidemiologicznych).
- ** Częstości występowania przypadków zawału mięśnia sercowego i innych chorób niedokrwiennych serca (odpowiednio 0,43% i 1,54%) pochodzą z analizy 13 podwójnie zaślepionych badań z udziałem 2 082 pacjentów z fluktuacjami ruchowymi końca dawki, otrzymujących entakapon.

Opis wybranych działań niepożądanych

Entakapon podawany w skojarzeniu z lewodopą był w pojedynczych przypadkach przyczyną nasilonej senności w ciągu dnia oraz epizodów nagłego zaśnięcia.

Zaburzenia kontroli impulsów: patologiczna skłonność do gier hazardowych, wzrost popędu płciowego (libido), zwiększenie aktywności seksualnej, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, napadowe objadanie się oraz jedzenie kompulsywne, mogą wystąpić u pacjentów leczonych przy użyciu agonistów dopaminy i (lub) innych leków dopaminergicznych, takich jak Comtan, w skojarzeniu z lewodopą (patrz punkt 4.4).

Donoszono o pojedynczych przypadkach NMS po nagłym zmniejszeniu dawki lub odstawieniu entakaponu i innych terapii lekami dopaminergicznymi.

Istnieją doniesienia o pojedynczych przypadkach rozpadu mięśni prądkowanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Badania prowadzone po wprowadzeniu leku do obrotu obejmują pojedyncze przypadki przedawkowania, gdzie największa zgłoszona dawka dobową entakaponu wynosiła 16 000 mg. Ostre objawy przedmiotowe i podmiotowe w tych przypadkach obejmowały splątanie, zmniejszoną aktywność, senność, hipotonia, odbarwienie skóry i pokrzywka. W przypadku ostrego przedawkowania leku należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki dopaminergiczne, kod ATC: N04BX02.

Entakapon należy do nowej grupy farmakoterapeutycznej inhibitorów katecholo-O-metylotransferazy (COMT). Jest to inhibitor enzymu COMT działający wybiórczo, w sposób odwracalny i głównie obwodowo, przeznaczony do równoczesnego podawania z produktami zawierającymi lewodopę. Poprzez hamowanie działania enzymu COMT entakapon zmniejsza przemianę metaboliczną lewodopy do 3-O-metyldopy (3-OMD). Prowadzi to do zwiększenia wartości AUC lewodopy. W ten sposób stężenie lewodopy w tkance mózgowej ulega zwiększeniu. W wyniku stosowania entakaponu uzyskuje się przedłużenie trwania odpowiedzi klinicznej na lewodopę.

Entakapon hamuje aktywność enzymu COMT głównie w tkankach obwodowych. Hamowanie aktywności COMT w krwinkach czerwonych jest ściśle skorelowane ze stężeniami entakaponu w osoczu krwi, co wskazuje jednoznacznie na odwracalny charakter tego zjawiska.

Badania kliniczne

W dwóch badaniach klinicznych trzeciej fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących w sumie 376 pacjentów z chorobą Parkinsona i fluktuacjami ruchowymi końca dawki, entakapon lub placebo podawano z każdą dawką produktu zawierającego lewodopę i inhibitor dopa-dekarboksylazy. Wyniki badań przedstawia Tabela 2. W badaniu I, dzienny czas „włączenia” (w godzinach) mierzono na podstawie dzienników chorego prowadzonych w domu. W badaniu II, określano procent czasu „włączenia”.

Tabela 2: Dzienny czas „włączenia” (Średnia ± SD)

Badanie I: Dzienny czas „włączenia” (h)			
	Entakapon (n=85)	Placebo (n=86)	Różnica
Wartości wyjściowe	9,3±2,2	9,2±2,5	
Tydzień 8–24	10,7±2,2	9,4±2,6	1 h 20 min (8,3%) CI _{95%} 45 min, 1 h 56
Badanie II: Procent dziennego czasu „włączenia” (%)			
	Entakapon (n=103)	Placebo (n=102)	Różnica
Wartości wyjściowe	60,0±15,2	60,8±14,0	
Tydzień 8–24	66,8±14,5	62,8±16,80	4,5% (0 h 35 min) CI _{95%} 0,93%, 7,97%

Obserwowano odpowiednie spadki w odniesieniu do czasu „wyłączenia”.

W badaniu I, procentowa zmiana wartości wyjściowych w odniesieniu do czasu „wyłączenia” wynosiła –24% w grupie pacjentów przyjmujących entakapon oraz 0% w grupie osób przyjmujących placebo. Odpowiednie wartości w badaniu II, wyniosły –18% oraz –5%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka substancji czynnej

Wchłanianie

W zakresie wchłaniania entakaponu istnieje duża zmienność między- i wewnątrzosobnicza.

Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po podaniu tabletki zawierającej 200 mg entakaponu jest zwykle osiągnięte po około jednej godzinie. Substancja podlega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia. Po podaniu doustnym biodostępność entakaponu wynosi około 35%. Nie stwierdzono istotnego wpływu pokarmu na wchłanianie entakaponu.

Dystrybucja

Po wchłonięciu z przewodu pokarmowego entakapon szybko przenika do tkanek obwodowych. Objętość dystrybucji w stanie równowagi stężeń ($V_{d_{ss}}$) wynosi 20 litrów. Około 92% dawki jest eliminowane podczas fazy β z krótkim okresem półtrwania eliminacji, wynoszącym 30 minut. Całkowity klirens entakaponu wynosi około 800 ml/min.

Entakapon wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza, głównie z albuminami. W osoczu ludzkim wolna frakcja entakaponu w zakresie stężeń terapeutycznych wynosi około 2,0%. Entakapon w stężeniach terapeutycznych nie wypiera z wiązań z białkami innych substancji silnie wiążących się z białkami (np.: warfaryny, kwasu salicylowego, fenylobutazonu czy diazepam), nie jest również w istotnym stopniu wypierany z wiązań z białkami przez żadną z tych substancji, zastosowany w stężeniach terapeutycznych lub większych.

Metabolizm

Niewielka ilość podanego entakaponu, składającego się głównie z (*E*)-izomeru, podlega przemianie do (*Z*)-izomeru. 95% wartości AUC pochodzi od (*E*)-izomeru entakaponu, (*Z*)-izomer oraz śladowe ilości innych metabolitów składają się na pozostałe 5% wartości AUC.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem produktów mikrosomalnych z wątroby ludzkiej stwierdzono, że entakapon hamuje cytochrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entakapon powoduje niewielkiego stopnia zahamowanie lub nie hamuje działania innych typów izoenzymów cytochromu P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A i CYP2C19) (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Entakapon jest eliminowany głównie na drodze metabolizmu pozanerkowego. Ocenia się, że 80–90% dawki wydalane jest z kałem, choć nie zostało to potwierdzone u ludzi. Około 10–20% dawki jest wydalane w moczu. Jedynie śladowe ilości entakaponu znajdują się w moczu w postaci nie zmienionej. Przeważająca część (95%) wydalana jest w moczu w postaci związanej z kwasem glukuronowym. Jedynie 1% metabolitów entakaponu wydalanych w moczu powstaje w wyniku utleniania.

Charakterystyka stosowania u pacjentów

Parametry farmakokinetyczne entakaponu u osób w podeszłym wieku są zbliżone do parametrów występujących u osób w młodszych grupach wiekowych. U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego stopniem niewydolności wątroby (stopień A i B wg Child-Pugh) metabolizm entakaponu ulega spowolnieniu, co powoduje zwiększenie stężenia entakaponu w osoczu zarówno w fazie wchłaniania, jak i w fazie eliminacji (patrz punkt 4.3). Zaburzenie czynności nerek nie ma wpływu na farmakokinetykę entakaponu. Jednak, można rozważać wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami entakaponu u chorych dializowanych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego

działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenie dla człowieka. W badaniach nad toksycznością przewlekłą obserwowano niedokrwistość spowodowaną prawdopodobnie zdolnością entakaponu do chelatowania żelaza. W badaniach wpływu na rozrodczość, entakapon podawany królikom w dawce, która powodowała osiągnięcie stężeń w zakresie poziomów terapeutycznych u człowieka, wywoływał zmniejszenie masy płodów oraz nieznaczne opóźnienie rozwoju kości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Kroskarmeloza sodu
Utwardzony olej roślinny
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Polisorbat 80
Glicerol 85%
Sacharoza
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła oranżowego (hydrolityczna klasa III) z białymi polipropylenowymi zamknięciami zabezpieczającymi, zawierające 30, 60 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/081/001-003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 września 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2015

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>