

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entacapone Orion Pharma 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää entakaponia 200 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 1,82 mg sakkaroosia ja enintään 7,3 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Ruskehtavan-oranssi, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”COMTAN”. Tabletin mitat ovat noin 17 mm x 8 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Entakaponia käytetään yhdessä tavanomaisten levodopa/benseratsidi- tai levodopa/karbidopa-valmisteiden kanssa Parkinsonin tautia sairastavilla aikuispotilailla, joiden annosvaikutuksen lopussa esiintyviä motorisia tilanvaihteluita ei ole saatu vakautettua näillä yhdistelmillä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Entakaponia käytetään ainoastaan yhdessä levodopa/benseratsidi-valmisteen tai levodopa/karbidopa-valmisteen kanssa. Levodopavalmisteiden valmisteyhteenveto pätee myös käytettäessä niitä samanaikaisesti entakaponin kanssa.

#### Annostus

Yksi 200 mg:n tabletti otetaan jokaisen levodopa/dopadekarboksylaasiestäjä-annoksen kanssa. Korkein suositeltu vuorokausiannos on 200 mg 10 kertaa päivässä, eli 2 000 mg entakaponia päivässä.

Entakaponi tehostaa levodopan vaikutuksia. Tämän vuoksi on ensimmäisten päivien ja viikkojen aikana usein tarpeen muuttaa levodopan annostusta, jotta levodopasta johtuvia dopaminergisiä haittavaikutuksia, kuten dyskinesiaa, pahoinvointia, oksentelua ja hallusinaatioita, saadaan vähennettyä. Levodopan vuorokausiannosta pienennetään 10–30 % pidentämällä annosväliä ja/tai pienentämällä yksittäisten annosten levodopamäärää potilaan kliinisen vasteen mukaisesti.

Jos entakaponihoito keskeytetään, on aiheellista muuttaa muiden parkinsonlääkkeiden, erityisesti levodopan, annostelua, jotta Parkinsonin taudin oireet pysyisivät hallinnassa.

Entakaponi lisää levodopan hyötyosuutta hieman enemmän (5–10 %) käytettäessä tavanomaisia levodopa/benseratsidi-valmisteita kuin käytettäessä tavanomaisia levodopa/karbidopa-valmisteita.

Tämän vuoksi tavanomaisia levodopa/benseratsidi-valmisteita käytävillä potilailla levodopa-annosta on ehkä pienennettävä enemmän, kun entakaponihoito aloitetaan.

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta entakaponin farmakokinetiikkaan, joten annosmuutos ei ole tarpeen näillä potilailla. Dialyysihoidosta saavien potilaiden kohdalla annosvälin pidennystä voidaan kuitenkin harkita (ks. kohta 5.2).

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Ks. kohta 4.3.

#### *Iäkkäät potilaat*

Entakaponin annostelua ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

#### *Pediatriset potilaat*

Entacapone Orion Pharma -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Entakaponi otetaan suun kautta samanaikaisesti jokaisen levodopa/karbidopa- tai levodopa/benseratsidi-annoksen kanssa.

Entakaponi voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Maksan vajaatoiminta.
- Feokromosytooma.
- Yhteiskäyttö epäselektiivisten monoamiinioksidaasi-estäjien (MAO-A ja MAO-B) kanssa (esim. fenelstiini, tranylylisyproamiini).
- Yhteiskäyttö selektiivisten MAO-A- ja MAO-B-estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).
- Aiempi maligni neuroleptioireyhtymä (MNS) ja/tai ei-traumaattinen rbdomyolyysi.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Rbdomyolyysia on harvinaisissa tapauksissa kuvattu vaikeiden dyskinesioiden tai malignin neuroleptioireyhtymän (MNS) seurauksena potilailla, joilla on Parkinsonin tauti.

MNS-oireyhtymään kuuluu rbdomyolyysi ja hypertermia, ja tyypillisiä piirteitä ovat motoriset oireet (jäykkyys, lihasnykäykset ja vapina), psyykkisen tilan vaihtelut (mm. kiihtyneisyys, sekavuus ja kooma), hypertermia, autonomisen hermoston häiriöt (takykardia, epävakaa verenpaine) ja kohonnut seerumin kreatiiniinikinaasitaso. Joskus voi esiintyä vain osa näistä oireista ja/tai löydöksistä.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu malignia neuroleptioireyhtymää tai rbdomyolyysia, kun entakaponihoito on äkillisesti keskeytetty. Markkinoille tulon jälkeen malignia neuroleptioireyhtymää on raportoitu yksittäisiä tapauksia erityisesti silloin, kun entakaponihoito ja muu samanaikainen dopaminerginen lääke on äkillisesti lopetettu tai annosta on äkillisesti pienennetty. Tarvittaessa entakaponihoito ja muu dopaminerginen lääkitys on lopetettava hitaasti ja asteittain ja mikäli löydöksiä ja/tai oireita entakaponihoidon hitaasta lopetuksesta huolimatta esiintyy, voi levodopa-annoksen nostaminen olla tarpeen.

Entakaponihoitoa tulee antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on iskeeminen sydänsairaus.

Vaikutusmekanisminsa perusteella entakaponi voi estää katekoliryhmiä sisältävien lääkeaineiden metaboliaa ja voimistaa niiden vaikutuksia. Tämän vuoksi entakaponia tulee annostella varoen potilaille, joita hoidetaan katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) kautta metaboloituvilla lääkeaineilla, kuten rimiterolilla, isoprenaliinilla, adrenaliinilla, noradrenaliinilla, dopamiinilla, dobutamiinilla, alfa-metyylidopalla ja apomorfiinilla (ks. kohta 4.5).

Entakaponia käytetään aina yhdessä levodopahoidon kanssa. Tämän vuoksi levodopahoitoa koskevat varoitukset pitää huomioida myös entakaponilääkityksen yhteydessä. Entakaponi lisää levodopan hyötyosuutta hieman enemmän (5–10 %) käytettäessä tavanomaisia levodopa/benseratsidi-valmisteita kuin käytettäessä tavanomaisia levodopa/karbidopa-valmisteita. Tästä johtuen dopaminergisia haittavaikutuksia saattaa esiintyä useammin silloin kun entakaponi lisätään levodopa/benseratsidi-hoittoon (ks. kohta 4.8). Levodopan aiheuttamien dopaminergisten haittavaikutusten vähentämiseksi on usein tarpeen muuttaa levodopan annosta potilaan kliinisen vasteen mukaisesti ensimmäisten päivien tai viikkojen aikana entakaponihoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Entakaponi saattaa voimistaa levodopasta johtuvaa ortostaattista hypotensiota. Entakaponia tulee antaa varoen potilaille, joita hoidetaan muilla lääkeaineilla, jotka saattavat aiheuttaa pystyyn nousemiseen liittyvää verenpaineen laskua.

Kliinisissä tutkimuksissa dopaminergiset haittavaikutukset, esim. dyskinesiat, olivat yleisempiä potilailla, jotka saivat entakaponia ja dopamiiniagonisteja (kuten bromokriptiinia), selegiliiniä tai amantadiinia kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa. Muiden parkinsonlääkkeiden annosten muutos saattaa olla tarpeen aloitettaessa entakaponihoito.

Parkinson-potilailla, jotka saavat entakaponia yhdessä levodopan kanssa, on havaittu uneliaisuutta ja yhtäkkisiä nukahtamisjaksoja. Näin ollen varovaisuutta on noudatettava ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.7).

Ripuloivien potilaiden painon seuranta on suositeltavaa mahdollisen liiallisen painonlaskun estämiseksi. Pitkittynyt tai jatkuva ripuli, joka ilmaantuu entakaponihoidon aikana saattaa olla merkki koliitista. Pitkittyneen tai jatkuvan ripulin ilmetessä tulisi lääkkeen anto keskeyttää ja harkita asianmukaisia hoitoja ja tutkimuksia.

Potilaita pitää seurata säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän omaishoitajiensa on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimo, lisääntynyt libido, hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhlaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen) voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia tai muuta dopaminergista lääkettä, kuten Entacapone Orion Pharma -valmisteen ja levodopan yhdistelmää. Hoidon uudelleenarviointi on suositeltavaa, jos tällaisia oireita esiintyy.

Potilaille, jotka lyhyessä ajassa kokevat etenevää ruokahaluttomuutta, asteniaa ja painon laskua, pitäisi harkita yleistä lääkärintarkastusta, joka sisältää maksan toimintakokeet.

Entacapone Orion Pharma -tabletit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia enintään 7,3 mg per tabletti. Korkein suositeltu annos (10 tablettia vuorokaudessa) vastaa enintään 3,6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Entakaponin ja karbidopan välillä ei ole havaittu interaktioita suositelluilla hoitoannoksilla. Farmakokineettistä interaktiota benseratsidin kanssa ei ole tutkittu.

Kerta-annostutkimuksissa terveillä vapaaehtoisilla ei ole havaittu interaktioita entakaponin ja imipramiinin eikä entakaponin ja moklobemidin välillä. Myöskään entakaponin ja selegiliinin välillä ei ole havaittu interaktioita toistuvaisannostutkimuksissa Parkinson-potilailla. Kokemukset entakaponin kliinisestä käytöstä useiden lääkeaineiden, kuten MAO-A-estäjien, trisyklisten antidepressanttien, noradrenaliinin takaisinoton estäjien, kuten desipramiinin, maprotiliinin ja venlafaksiinin, sekä COMT:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa (esimerkiksi katekolirakenteiset aineet: rimiteroli, isoprenaliini, adrenaliini, noradrenaliini, dopamiini, dobutamiini, alfa-metyyliidopa, apomorfiini ja paroksetiini) ovat kuitenkin vielä rajalliset. Käytettäessä entakaponia yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa on noudatettava varovaisuutta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Entakaponia voidaan käyttää yhdessä selegiliinin kanssa (selektiivinen MAO-B estäjä), mutta selegiliinin päivittäisen annoksen ei tulisi ylittää 10 mg:aa.

Entakaponi voi kelatoida rautaa mahasuolikanavassa. Siksi rautavalmisteiden nauttimisen ja entakaponin annostelun välillä tulisi kulua vähintään 2–3 tuntia (ks. kohta 4.8).

Entakaponi sitoutuu ihmisellä albumiinin sitoutumiskohtaan II, johon myös useat muut lääkeaineet sitoutuvat, mukaan lukien diatsepaami ja ibuprofeeni. Kliinisiä interaktiotutkimuksia diatsepaamin ja ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden kanssa ei ole tehty. *In vitro* -tutkimusten mukaan merkittävää syjäytymistä ei tapahdu näiden lääkeaineiden terapeuttisilla pitoisuuksilla.

Koska *in vitro* -kokeissa entakaponilla on ollut affiniteettiä sytokromi P450 2C9 -isoentsyymiin (ks. kohta 5.2), entakaponi voi mahdollisesti vaikuttaa niiden lääkeaineiden pitoisuuksiin, jotka metaboloituvat tämän isoentsyymin kautta, kuten S-varfariini.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa entakaponi ei kuitenkaan muuttanut plasman S-varfariinipitoisuuksia. R-varfariinin AUC-arvo nousi keskimäärin 18 % [CI<sub>90</sub> 11–26 %]. INR-arvot nousivat keskimäärin 13 % [CI<sub>90</sub> 6–19 %]. Sen vuoksi suositellaan INR-arvojen mittaamista, kun entakaponihoito aloitetaan potilaille, jotka saavat varfariinia.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Eläinkokeissa, joissa altistustaso oli huomattavasti korkeampi kuin terapeuttinen altistustaso, ei havaittu ilmeisiä teratogeenisiä tai suoria sikiötoksisia vaikutuksia. Koska entakaponin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kokemusta, entakaponia ei tulisi käyttää raskauden aikana.

##### Imetys

Eläinkokeissa entakaponi erittyi maitoon. Entakaponin turvallisuudesta imeväisikäisillä ei ole tietoa, joten entakaponihoidon aikana ei tulisi imettää.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Entacapone Orion Pharma -valmisteella voi yhdessä levodopan kanssa olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Entakaponi yhdessä levodopan kanssa saattaa aiheuttaa huimausta ja verenpaineen laskua, joka ilmenee pystyyn noustessa. Tämän vuoksi potilaan tulisi noudattaa varovaisuutta ajaessaan tai käyttäessään koneita.

Potilaita, jotka saavat entakaponia yhdessä levodopan kanssa ja joilla esiintyy uneliaisuutta ja/tai yhtäkkisiä nukahtamisjaksoja, on neuvottava välttämään ajamista tai toimintoja, joissa alentunut huomiokyky voi aiheuttaa heille tai muille vakavan loukkaantumisen- tai kuolemanvaaran (esim. koneita käytettäessä), kunnes nämä oireet ovat menneet ohi (ks. kohta 4.4).

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät entakaponin aiheuttamat haittavaikutukset liittyvät lisääntyneeseen dopaminergiseen aktiivisuuteen ja ne ilmenevät yleisimmin hoidon alussa. Levodopa-annoksen pienentäminen vähentää näiden oireiden vaikeusastetta ja esiintyvyystiheyttä. Toiseen haittavaikutusten pääluokkaan kuuluvat ruoansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ummetus ja ripuli. Entakaponi voi värjätä virtsan punaruskeaksi, mikä on kuitenkin vaaratonta.

Yleensä entakaponin aiheuttamat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikkeitä. Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset ovat olleet ruoansulatuskanavan oireet (esim. ripuli 2,5 %) ja lisääntyneet levodopan dopaminergiset haittavaikutukset (esim. dyskinesia 1,7 %).

Dyskinesiaa (27 %), pahoinvointia (11 %), ripulia (8 %), vatsakipua (7 %) ja suun kuivuutta (4,2 %) on raportoitu merkittävästi useammin entakaponihoidon kuin lumehoidon aikana kliinisten tutkimusten yhdistetyssä aineistossa, jossa 406 potilasta sai tutkimuslääkettä ja 296 potilasta sai lumelääkettä.

Jotkin entakaponihoidon haittavaikutukset, kuten dyskinesia, pahoinvointi ja vatsakipu saattavat olla yleisempiä suuremmilla (1 400–2 000 mg päivässä) kuin pienemmillä entakaponiannoksilla.

### Haittavaikutustaulukko

Alla olevaan taulukkoon 1 on kerätty entakaponin haittavaikutukset, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

**Taulukko 1 Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmän luokka</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, hallusinaatiot, sekavuus, painajaisunet		Kiihtyneisyys	
Hermosto	Dyskinesia	Parkinsonin taudin oireiden paheneminen, huimaus, dystonia, hyperkinesia			
Sydän*		Muut iskeemiset sydän-tapahtumat kuin sydäninfarkti	Sydäninfarkti		

		(esim. <i>angina pectoris</i> )			
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi	Ripuli, vatsakipu, suun kuivuminen, ummetus, oksentelu		Ruoka-haluttomuus	Koliitti
Maksa ja sappi			Poikkeava maksan toiminta-kokeen tulos		Hepatiitti, jossa on lähinnä kolestaattisia piirteitä (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudus			Erytematoot-tinen tai makulo-papulaarinen ihottuma	Urtikaria	Ihon, hiusten, parran ja kynsien värjäyty-minen
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsan värjäyty-minen				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys, lisääntynyt hikoilu, kaatuminen		Painonlasku	

\* Sydäninfarktin ja muiden iskeemisten sydäntapahtumien esiintymistiheydet (0,43 % ja 1,54 %) on määritetty 13 kaksoissokkotutkimuksen analyysistä, jossa oli mukana 2 082 entakaponihoitoa saavaa potilasta, joilla oli annosvaikutuksen lopussa esiintyvää motorista tilanvaihtelua.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Entakaponihoitoon yhdessä levodopan kanssa on liittynyt yksittäisiä tapauksia, joissa on esiintynyt lisääntynyttä päiväaikaista uneliaisuutta ja yhtäkkisiä nukahtamisjaksoja.

Impulssikontrollin häiriöt: Pelihimoa, lisääntynyttä sukupuolista halua, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhmaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä, voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia tai muuta dopaminergista lääkettä, kuten Entacapone Orion Pharma -valmisteen ja levodopan yhdistelmää (ks. kohta 4.4).

Malignia neuroleptioireyhtymää on raportoitu yksittäisiä tapauksia, kun entakaponihoito ja muu samanaikainen dopaminerginen lääke on äkillisesti lopetettu tai annosta on äkillisesti pienennetty.

Yksittäisiä rbdomyolyytitapauksia on raportoitu.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

#### 4.9 Yliannostus

Markkinoille tulon jälkeinen aineisto sisältää yksittäisiä yliannostustapauksia missä korkein päivittäinen entakaponiannos on ollut 16 000 mg. Akuutteja oireita ja löydöksiä näissä yliannostustapauksissa olivat mm. sekavuustila, alentunut aktiviteetti, uneliaisuus, hypotonia, ihon värjäytyminen ja urtikaria. Akuutin yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet, muut dopaminergit, ATC-koodi: N04BX02.

Entakaponi kuuluu uuteen terapialuokkaan, katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) estäjiin. Se on reversiibeli, spesifinen ja pääasiassa perifeerisesti vaikuttava COMT-estäjä, joka on tarkoitettu yhteiskäyttöön levodopavalmisteiden kanssa. Entakaponi vähentää levodopan metaboloitumista 3-O-metyylidopaksi (3-OMD) estämällä COMT-entsyymin toimintaa. Tämä johtaa korkeampaan levodopan AUC-arvoon ja aivoihin kulkeutuvan levodopan määrä kasvaa. Näin entakaponi pidentää kliinistä levodopavastetta.

Entakaponi estää COMT-entsyymiä pääasiassa perifeerisissä kudoksissa. Punasolujen COMT-eston taso seuraa läheisesti plasman entakaponipitoisuutta, mikä selvästi ilmentää COMT-eston reversiibeliä luonnetta.

#### Kliiniset tutkimukset

Kahteen faasi III:n kaksoissokko-tutkimukseen osallistui yhteensä 376 Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta, joilla esiintyi motorisia tilanvaihteluita annosvaikutuksen lopussa; entakaponi tai lumelääke annosteltiin samanaikaisesti levodopa/dopadekarboksylaasiestäjä-valmisteen kanssa. Tulokset on esitetty taulukossa 2. Tutkimuksessa I päivittäinen ON-aika (tunteina) mitattiin kotipäiväkirjoilla. Tutkimuksessa II mitattiin päivittäisen ON-ajan osuus.

**Taulukko 2. Päivittäinen ON-aika (Keskiarvo±SD)**

<b>Tutkimus I Päivittäinen ON-aika (h)</b>			
	<b>Entakaponi (n = 85)</b>	<b>Lumelääke (n = 86)</b>	<b>Ero</b>
Lähtötilanne	9,3 ± 2,2	9,2 ± 2,5	
Viikot 8–24	10,7 ± 2,2	9,4 ± 2,6	1 t 20 min (8,3 %) CI <sub>95</sub> %, 45 min, 1 t 56 min
<b>Tutkimus II Päivittäisen ON-ajan osuus (%)</b>			
	<b>Entakaponi (n = 103)</b>	<b>Lumelääke (n = 102)</b>	<b>Ero</b>
Lähtötilanne	60,0 ± 15,2	60,8 ± 14,0	
Viikot 8–24	66,8 ± 14,5	62,8 ± 16,80	4,5 % (0 t 35 min) CI <sub>95</sub> %, 0,93 %, 7,97 %

Aika, jolloin levodopahoito ei vaikuta (OFF aika), väheni vastaavasti.

Tutkimuksessa I entakaponihoito vähensi OFF-aikaa 24 % lähtötilanteesta ja lumehoito 0 %. Vastaavat lukemat tutkimuksessa II olivat -18 % ja -5 %.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet

#### Imeytyminen

Entakaponin imeytymisessä esiintyy suuria yksilön sisäisiä ja yksilöiden välisiä vaihteluita.

Plasman huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) saavutetaan tavallisesti noin yhden tunnin kuluttua 200 mg entakaponitabletin ottamisesta. Lääkkeen ensikierron metabolia on huomattava. Entakaponin hyötyosuus on noin 35 % suun kautta otetun annoksen jälkeen. Ruoka ei vaikuta merkittävästi entakaponin imeytymiseen.

#### Jakautuminen

Imeydyttyään ruoansulatuskanavasta entakaponi jakautuu nopeasti perifeerisiin kudoksiin. Vakaan tilan jakautumistilavuus ( $V_{dss}$ ) on 20 litraa. Annoksesta n. 92 % eliminoituu  $\beta$ -vaiheen aikana, ja eliminaation puoliintumisaika on lyhyt, 30 min. Entakaponin kokonaispuhdistuma on n. 800 ml/min.

Entakaponi sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Ihmisen plasmassa sitoutumaton osuus on n. 2 % terapeuttisella pitoisuusalueella. Terapeuttisilla pitoisuuksilla entakaponi ei syrjäytä muita proteiineihin voimakkaasti sitoutuvia lääkeaineita (esim. varfariinia, salisyylihappoa, fenyylimbutatsonia tai diatsepaamia) eikä mikään näistä lääkeaineista myöskään syrjäytä entakaponia merkittävässä määrin terapeuttisilla tai niitä suuremmilla pitoisuuksilla.

#### Biotransformaatio

Pieni määrä entakaponia, molekyylin (*E*)-isomeeri, muuttuu (*Z*)-isomeeriksi. (*E*)-isomeeri muodostaa 95 % AUC-arvosta. (*Z*)-isomeeri ja vähäinen määrä muita metaboliitteja muodostavat loput 5 % AUC-arvosta.

Ihmisen maksan mikrosomipreparaateilla suoritettujen *in vitro* -tutkimusten tulokset osoittavat, että entakaponi inhiboi sytokromi P450 2C9 -isoentsyymiä ( $IC_{50} \sim 4 \mu M$ ). Muihin P450-isoentsyymeihin (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ja CYP2C19) entakaponilla on vähäisesti tai ei ollenkaan inhiboivaa vaikutusta (ks. kohta 4.5).

#### Eliminaatio

Entakaponin eliminaatio tapahtuu pääasiassa muiden eliminaatioreittien kuin munuaisten kautta. On arvioitu, että annoksesta 80–90 %, erittyy ulosteeseen, mutta tätä ei ole varmistettu ihmisellä. Noin 10–20 % erittyy virtsaan. Vain pieni määrä muuttumatonta entakaponia erittyy virtsaan. Suurin osa (95 %) virtsaan erittyneestä lääkeaineesta on konjugoitunut glukuronihapon kanssa. Virtsasta esiintyvistä metaboliiteista vain n. 1 % on muodostunut oksidaation kautta.

#### Ominaisuudet potilailla

Entakaponin farmakokineettiset ominaisuudet ovat samanlaiset sekä nuorilla että vanhemmilla potilailla. Lääkeaineen metabolia on hidastunut lievässä ja keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pugh-luokka A ja B), mikä johtaa plasman entakaponipitoisuuksien suurenemiseen sekä imeytymis- että eliminaatiovaiheen aikana (ks. kohta 4.3). Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta entakaponin farmakokinetiikkaan, mutta annosvälin pidentämistä voi harkita, jos potilas saa dialyysihoitoa.



### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvaisannosten toksisuustutkimuksissa on havaittu anemiaa, joka mitä todennäköisimmin johtuu entakaponin rautaa kelatoivista ominaisuuksista. Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevissa tutkimuksissa on havaittu sikiöiden painon laskeneen ja luuston kehityksen lievästi hidastuneen kaniinilla systeemisen altistustason ollessa terapeuttisella alueella.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletoidin

Selluloosa, mikrokiteinen  
Mannitoli  
Kroskarmelloosinatrium  
Kasviöljy, hydrattu  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi  
Polysorbaatti 80  
Glyseroli 85 %  
Sakkarooosi  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Titaanidioksidi (E171)  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Valkoinen HD-polyeteenitölkki, jossa on valkoinen polypropeeni (PP) -turvasuljin.

Pakkauskoot 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

34853

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.9.2017

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.11.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Entacapone Orion Pharma 200 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg entakapon.

Hjälpämnen med känd effekt: En tablett innehåller 1,82 mg sackaros och upp till 7,3 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Brunorange, oval, bikonvex filmdragerad tablett med ”COMTAN” ingraverat på ena sidan. Tablettens mått är cirka 17 mm x 8 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Entakapon är indicerat som tillägg till standardberedningar av levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa till vuxna patienter med Parkinsons sjukdom, vars motoriska end-of-dose-fluktuationer inte kan stabiliseras med dessa kombinationer.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Entakapon används endast i kombination med levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa. Produktresumén för dessa levodopapreparat är även tillämplig vid samtidig användning med entakapon.

#### Dosering

En 200 mg tablett tas tillsammans med varje dos av levodopa/dopadekarboxylashämmare. Den högsta rekommenderade dygnsdosen är 200 mg 10 gånger dagligen, d.v.s. 2 000 mg entakapon per dag.

Entakapon förstärker effekten av levodopa. För att reducera levodoparelaterade dopaminerga biverkningar, såsom dyskinesi, illamående, kräkningar och hallucinationer, är det därför ofta nödvändigt att justera levodopadosen inom de första dagarna och veckorna efter påbörjad behandling med entakapon. Dygnsdosen av levodopa reduceras med cirka 10–30 % genom att förlänga dosintervallen och/eller minska mängden levodopa per dos, i enlighet med patientens kliniska svar.

Om behandlingen med entakapon avbryts finns det skäl att justera doseringen av andra antiparkinsonmedel, särskilt levodopa, för att uppnå en tillräcklig kontroll av parkinsonsymptomen.

Entakapon ökar biotillgängligheten av levodopa vid användning av standardberedningar av levodopa/benserazid något mer (5–10 %) än vid användning av standardberedningar av

levodopa/karbidopa. Därför kan patienter som använder standardberedningar av levodopa/benserazid behöva en större minskning av levodopadosen när entakaponbehandlingen inleds.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Njurinsufficiens påverkar inte entakaponets farmakokinetik och ingen dosjustering behöver göras hos dessa patienter. Däremot kan ett längre dosintervall övervägas till patienter som genomgår dialysbehandling (se avsnitt 5.2).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Se avsnitt 4.3.

#### *Äldre patienter*

Ingen dosjustering av entakapon behöver göras hos äldre patienter.

#### *Pediatrisk population*

Säkerheten och effekten av Entacapone Orion Pharma vid behandlingen av barn under 18 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Entakapon intas oralt tillsammans med varje dos av levodopa/karbidopa eller levodopa/benserazid.

Entakapon kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Nedsatt leverfunktion.
- Feokromocytom.
- Samtidig användning med icke-selektiva monoaminoxidashämmare (MAO-A och MAO-B) (t.ex. fenelzin och tranylcypromin).
- Samtidig användning med en selektiv MAO-A-hämmare och en selektiv MAO-B-hämmare (se avsnitt 4.5).
- Tidigare neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) och/eller icke-traumatisk rabdomyolys.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Rabdomyolys, som följd av svåra dyskinesier eller neuroleptiskt malignt syndrom (NMS), har i sällsynta fall observerats hos patienter med Parkinsons sjukdom.

Rabdomyolys och hypertermi ingår i NMS-syndromet och kännetecknas av motoriska symptom (rigiditet, myoklonier och tremor), förändringar i det psykiska tillståndet (bl.a. agitation, förvirring och koma), hypertermi, störningar i det autonoma nervsystemet (takykardi, instabilt blodtryck) och förhöjd serumkoncentration av kreatinkinasa. Ibland kan endast en del av dessa symptom och/eller fynd uppträda.

Varken NMS eller rabdomyolys har rapporterats i samband med abrupt avbrott av entakaponbehandling i kliniska prövningar. Sedan marknadsintroduktionen har enstaka fall av NMS rapporterats, speciellt efter abrupt reducering eller avbrott av entakaponbehandling och andra samtidigt använda dopaminerga läkemedel. Då det anses motiverat, ska avbrott av entakaponbehandling och annan dopaminerg behandling ske långsamt och gradvis. Ifall tecken och/eller symptom uppkommer trots det långsamma avslutandet av entakaponbehandlingen, kan en höjning av levodopadosen vara nödvändig.

Entakaponbehandling ska ges med försiktighet till patienter med ischemisk hjärtsjukdom.

Genom sin verkningsmekanism kan entakapon hämma metabolismen av läkemedel där en katekolgrupp ingår och potentiella deras effekt. Entakapon ska därför ges med försiktighet till patienter som behandlas med läkemedel som metaboliseras genom katekol-O-metyltransferas (COMT), såsom rimiterol, isoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfametyldopa och apomorfin (se avsnitt 4.5).

Entakapon används alltid tillsammans med levodopabehandling. Därför ska de försiktighetsåtgärder som gäller för levodopabehandling också iaktas vid entakaponmedicinering. Entakapon ökar biotillgängligheten av levodopa vid användning av standardberedningar av levodopa/benserazid något mer (5–10 %) än vid användning av standardberedningar av levodopa/karbidopa. Följaktligen kan dopaminerga biverkningar vara mer frekventa när entakapon läggs till levodopa/benserazidbehandling (se avsnitt 4.8). För att reducera levodoparelaterade dopaminerga biverkningar är det ofta nödvändigt att justera levodopadosen inom de första dagarna eller veckorna efter påbörjad behandling med entakapon, i enlighet med patientens kliniska svar (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Entakapon kan förvärra levodopainducerad ortostatisk hypotension. Entakapon ska ges med försiktighet till patienter som behandlas med andra läkemedel som kan orsaka ortostatisk hypotension.

I kliniska prövningar var dopaminerga biverkningar, t.ex. dyskinesier, vanligare bland patienter som fick entakapon och dopaminagonister (såsom bromokriptin), selegilin eller amantadin, jämfört med patienter som erhöll placebo med denna kombination. Doseringen av andra antiparkinsonmedel kan behöva justeras när entakaponbehandling inleds.

Entakapon tillsammans med levodopa har associerats med sömnhet och plötsligt inträdande sömnepisoder hos patienter med Parkinsons sjukdom. Försiktighet ska därför iaktas vid bilkörning eller användning av maskiner (se avsnitt 4.7).

För patienter med diarré rekommenderas uppföljning av vikt för att undvika potentiellt kraftig viktnedgång. Långvarig eller ihållande diarré som uppkommer under entakaponbehandling kan vara ett tecken på kolit. Vid långvarig eller ihållande diarré ska administreringen av läkemedlet avbrytas och lämplig medicinsk behandling och utredning övervägas.

Patienter ska regelbundet monitoreras för utvecklingen av impuls kontrollstörningar. Patienter och omhändertagare ska göras uppmärksamma på att beteendesyntom på impuls kontrollstörningar (såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande eller köpande, hetsätning och tvångsmässigt ätande) kan förekomma hos patienter som använt dopaminagonister eller andra dopaminerga läkemedel, såsom Entacapone Orion Pharma i kombination med levodopa. Omvärdering av behandlingen rekommenderas om sådana symptom uppstår.

För patienter som upplever progressiv aptitlöshet, asteni och viktnedgång inom en kort tid ska det övervägas att utföra en generell medicinsk utvärdering som innefattar undersökning av leverfunktionen.

Entacapone Orion Pharma-tabletterna innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Detta läkemedel innehåller 7,3 mg natrium per tablett. Den högsta rekommenderade dosen (10 tabletter per dag) motsvarar 3,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Ingen interaktion mellan entakapon och karbidopa har iakttagits vid rekommenderad terapeutisk dosering. Farmakokinetisk interaktion med benserazid har inte studerats.

I enkeldosstudier med friska frivilliga har inga interaktioner mellan entakapon och imipramin eller mellan entakapon och moklobemid iakttagits. Likaledes observerades inga interaktioner mellan entakapon och selegilin vid studier med upprepad tillförsel på parkinsonpatienter. Erfarenhet av klinisk användning av entakapon tillsammans med flera läkemedel, inkluderande MAO-A-hämmare, tricykliska antidepressiva, noradrenalinåterupptagshämmare såsom desipramin, maprotilin och venlafaxin samt läkemedel som metaboliseras av COMT (t.ex. medel med katekolstruktur: rimiterol, isoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfametyldopa, apomorfin och paroxetin) är dock fortfarande begränsad. Försiktighet ska iakttas när dessa läkemedel används samtidigt med entakapon (se även avsnitt 4.3 och 4.4).

Entakapon kan användas tillsammans med selegilin (en selektiv MAO-B-hämmare), men den dagliga dosen av selegilin bör inte överskrida 10 mg.

Entakapon kan kelatbinda järn i magtarmkanalen. Entakapon och järnpreparat bör därför tas med minst 2–3 timmars mellanrum (se avsnitt 4.8).

Entakapon binder till bindningsställe II av humant albumin, som även binder flera andra läkemedel, såsom diazepam och ibuprofen. Kliniska interaktionsstudier med diazepam och NSAID-läkemedel har inte utförts. Enligt *in vitro*-studier sker det ingen signifikant undanträngning med terapeutiska koncentrationer av dessa läkemedel.

På grund av affiniteten till cytokrom P450-isoenzymet 2C9 *in vitro* (se avsnitt 5.2), kan entakapon eventuellt påverka koncentrationerna av läkemedel vars metabolism är beroende av detta isoenzym, såsom S-warfarin.

I en interaktionsstudie med friska frivilliga förändrade dock entakapon inte plasmakoncentrationerna av S-warfarin, medan AUC-värdet för R-warfarin ökade i genomsnitt med 18 % (CI<sub>90</sub> 11–26 %). INR-värdena ökade i genomsnitt med 13 % (CI<sub>90</sub> 6–19 %). Därför rekommenderas kontroll av INR-värden när entakaponbehandling inleds hos patienter som får warfarin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Inga uppenbara teratogena eller direkta fostertoxiska effekter observerades i djurstudier där exponeringen var markant högre än terapeutisk exponeringsnivå. Eftersom erfarenhet saknas av gravida kvinnors användning av entakapon, bör det inte användas under graviditet.

### Amning

I djurstudier utsöndrades entakapon i mjölk. Säkerheten av entakapon hos spädbarn är okänd. Amning bör därför undvikas under behandling med entakapon.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Entacapone Orion Pharma tillsammans med levodopa kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Entakapon kan, tillsammans med levodopa, orsaka yrsel och ortostatism. Därför ska patienten iaktta försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner.

Patienter som får entakapon tillsammans med levodopa och uppvisar sömnhet och/eller plötsligt inträdande sömnepisoder ska instrueras att avstå från bilkörning eller deltagande i aktiviteter där nedsatt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t.ex. användning av maskiner), tills dessa symptom har upphört (se avsnitt 4.4).

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna orsakade av entakapon är relaterade till ökad dopaminerg aktivitet och uppträder vanligtvis vid behandlingens början. Reducerad dos av levodopa minskar dessa reaktioners svårighetsgrad och frekvens. Den andra större gruppen av biverkningar är gastrointestinala symptom, såsom illamående, kräkningar, buksmärta, förstoppning och diarré. Urinen kan färgas rödbrun av entakapon, men detta är ofarligt.

Vanligtvis är de biverkningar som orsakas av entakapon milda eller medelsvåra. I kliniska studier har de vanligaste biverkningarna som lett till avbrott av entakaponbehandlingen varit gastrointestinala symptom (t.ex. diarré 2,5 %) och ökade dopaminerga biverkningar av levodopa (t.ex. dyskinesi 1,7 %).

Dyskinesi (27 %), illamående (11 %), diarré (8 %), buksmärta (7 %) och muntorrhet (4,2 %) rapporterades betydligt oftare för entakaponbehandling än för placebobehandling i poolade data från kliniska studier som involverade 406 patienter som fick läkemedlet och 296 patienter som fick placebo.

En del biverkningar av entakaponbehandling, såsom dyskinesi, illamående och buksmärta, kan vara vanligare vid högre (1 400–2 000 mg/dag) än vid lägre doser av entakapon.

### Tabell över biverkningar

Biverkningar av entakapon finns listade nedan i tabell 1. De har uppträtt dels i kliniska studier med entakapon dels efter marknadsintroduktionen av entakapon.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

**Tabell 1 Biverkningar**

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar		Sömnlöshet, hallucinationer, förvirring, mardrömmar		Agitation	
Centrala och perifera nervsystemet	Dyskinesi	Förvärrade symptom på Parkinsons sjukdom, yrsel, dystoni, hyperkinesi			
Hjärtat*		Andra ischemiska hjärthändelser än hjärtinfarkt (t.ex. <i>angina</i>	Hjärtinfarkt		

		<i>pectoris)</i>			
Magtarmkanalen	Illamående	Diarré, buksmärta, muntorrhet, förstoppning, kräkningar		Aptitlöshet	Kolit
Lever och gallvägar			Avvikande resultat i leverns funktionstest		Hepatit med främst kolestatiska drag (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad			Erytematösa eller makulopapulösa utslag	Urtikaria	Missfärgning av huden, håret, skägget och naglarna
Njurar och urinvägar	Missfärgning av urinen				
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		Trötthet, ökad svettning, fallande		Viktminskning	

\* Incidensen av hjärtinfarkt och andra ischemiska hjärthändelser (0,43 % respektive 1,54 %) härrör från en analys av 13 dubbelblinda studier omfattande 2 082 patienter med motoriska end-of-dose-fluktuationer som fick entakaponbehandling.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Entakaponbehandling tillsammans med levodopa har associerats med enskilda fall av ökad sömnhet dagtid och plötsligt inträdande sömnepisoder.

Impulskontrollstörningar: Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande eller köpande, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter behandlade med dopaminagonister eller andra dopaminerga läkemedel såsom Entacapone Orion Pharma tillsammans med levodopa (se avsnitt 4.4).

Enskilda fall av NMS har rapporterats efter abrupt reducering eller avbrott av entakaponbehandling och andra dopaminerga läkemedel.

Enskilda fall av rabdomyolys har rapporterats.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55



## 4.9 Överdoser

Data efter marknadsintroduktionen inkluderar enstaka fall av överdosering där den högsta dagliga dosen av entakapon har varit 16 000 mg. De akuta symptomen och tecknen vid dessa fall av överdosering var bl.a. förvirring, minskad aktivitet, sömnhet, hypotoni, missfärgning av huden och urtikaria. Behandlingen vid akut överdosering är symptomatisk.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, övriga dopaminerga medel, ATC-kod: N04BX02.

Entakapon tillhör en ny terapeutisk grupp, hämmare av katekol-O-metyltransferas (COMT). Det är en reversibel, specifik, och huvudsakligen perifert verkande COMT-hämmare som är avsedd för samtidig användning med levodopapreparat. Entakapon reducerar den metabola omvandlingen av levodopa till 3-O-metyldopa (3-OMD) genom att hämma COMT-enzymet. Detta leder till en ökning av AUC-värdet för levodopa. Mängden levodopa tillgänglig i hjärnan ökar. Entakapon förlänger på så vis det kliniska svaret på levodopa.

Entakapon hämmar COMT-enzymet huvudsakligen i perifer vävnad. COMT-hämning i erytrocyterna följer nära plasmakoncentrationerna av entakapon och klargör därmed tydligt COMT-hämningens reversibilitet.

#### Kliniska studier

I två dubbelblinda fas III-studier deltog totalt 376 patienter med Parkinsons sjukdom med motoriska end-of-dose-fluktuationer; entakapon eller placebo administrerades samtidigt med levodopa/dopadecarboxylashämmare. Resultaten är presenterade i tabell 2. I studie I mättes den dagliga ON-tiden i timmar via dagböcker och i studie II mättes andelen ON-tid per dag.

**Tabell 2. Daglig ON-tid (Medelvärde±SD)**

<b>Studie I: Daglig ON-tid (h)</b>			
	<b>Entakapon (n = 85)</b>	<b>Placebo (n = 86)</b>	<b>Skillnad</b>
Baseline	9,3 ± 2,2	9,2 ± 2,5	
Vecka 8–24	10,7 ± 2,2	9,4 ± 2,6	1 h 20 min (8,3 %) CI <sub>95</sub> %, 45 min, 1 h 56 min
<b>Studie II: Andelen daglig ON-tid (%)</b>			
	<b>Entakapon (n = 103)</b>	<b>Placebo (n = 102)</b>	<b>Skillnad</b>
Baseline	60,0 ± 15,2	60,8 ± 14,0	
Vecka 8–24	66,8 ± 14,5	62,8 ± 16,80	4,5 % (0 h 35 min) CI <sub>95</sub> %, 0,93 %, 7,97 %

Det förelåg motsvarande minskningar av OFF-tid (tid, då levodopabehandling inte verkar).

Minskningen från baseline i OFF-tid var 24 % under entakaponbehandling och 0 % under placebobehandling i studie I. Motsvarande siffror i studie II var -18 % respektive -5 %.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Allmänna egenskaper hos den aktiva substansen

#### Absorption

Det föreligger stora intra- och interindividuella variationer i absorptionen av entakapon.

Den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) uppnås vanligtvis cirka en timme efter intag av en 200 mg entakapontablett. Läkemedlet genomgår en omfattande förstapassagemetabolism. Biotillgängligheten av entakapon är ca 35 % efter en oralt intagen dos. Föda påverkar inte absorptionen av entakapon signifikant.

#### Distribution

Efter absorption från magtarmkanalen fördelas entakapon snabbt till perifer vävnad. Dess distributionsvolym vid jämviktstillstånd ( $V_{dss}$ ) är 20 liter. Cirka 92 % av dosen elimineras under  $\beta$ -fasen, och elimineringens halveringstid är kort, 30 min. Entakaponets totala clearance är ca 800 ml/min.

Entakapon binder sig starkt till plasmaproteiner, främst albumin. I humanplasma är den fria fraktionen inom det terapeutiska koncentrationsintervallet ca 2 %. Vid terapeutiska koncentrationer tränger entakapon inte bort andra högggradigt proteinbundna läkemedel (t.ex. warfarin, salicylsyra, fenylbutazon eller diazepam). Entakapon trängs heller inte i någon signifikant grad bort av något av dessa läkemedel vid terapeutiska eller högre koncentrationer.

#### Metabolism

En liten mängd av entakapon, molekylens (*E*)-isomer, omvandlas till dess (*Z*)-isomer. (*E*)-isomeren utgör 95 % av entakaponets AUC-värde. (*Z*)-isomeren och spår av andra metaboliter utgör de återstående 5 %.

Resultaten från *in vitro*-studier med humana levermikrosomberedningar indikerar att entakapon hämmar cytokrom P450-isoenzymet 2C9 ( $IC_{50} \sim 4 \mu M$ ). Entakapon visade låg eller ingen hämning av andra typer av P450-isozymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A och CYP2C19) (se avsnitt 4.5).

#### Eliminering

Elimineringen av entakapon sker främst genom icke-renal metabolism. Uppskattningsvis 80–90 % av dosen utsöndras via avföringen. Detta har dock inte bekräftats hos människa. Cirka 10–20 % utsöndras via urinen. Endast spår av entakapon utsöndras oförändrat i urinen. Den största delen (95 %) av läkemedlet som utsöndras i urinen är konjugerat med glukuronsyra. Av de metaboliter som påträffas i urinen har bara ca 1 % bildats genom oxidering.

### Egenskaper hos patienter

Entakapon har liknande farmakokinetiska egenskaper hos såväl yngre patienter som äldre. Läkemedlets metabolism är långsammare hos patienter med mild och medelsvår leverinsufficiens (Child-Pugh-klass A och B), vilket medför förhöjd plasmakoncentration av entakapon i både absorptions- och elimineringsfaserna (se avsnitt 4.3). Njurinsufficiens påverkar inte entakaponets farmakokinetik. Däremot kan ett längre dosintervall övervägas för patienter som genomgår dialysbehandling.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I toxicitetsstudier med upprepad dosering har anemi observerats, förmodligen beroende på entakaponets förmåga att kelatbinda järn. Beträffande

reproduktionstoxicitet och effekter på utveckling har minskad fostervikt och en något fördröjd skelettutveckling observerats hos kaniner vid systemexponering inom det terapeutiska intervallet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Cellulosa, mikrokristallin  
Mannitol  
Kroskarmellosnatrium  
Vegetabilisk olja, hydrogenerad  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Hypromellos  
Polysorbat 80  
Glycerol 85 %  
Sackaros  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)  
Titandioxid (E171)  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vit HD-polyetenburk med vit förslutning av polypropen (PP).

Förpackningsstorlekar 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1

FI-02200 Esbo  
Finland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

34853

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 22.9.2017

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.11.2020