

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pentiro 50 mg/12,5 mg/200 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Pentiro 100 mg/25 mg/200 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Pentiro 150 mg/37,5 mg/200 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Pentiro 175 mg/43,75 mg/200 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Pentiro 200 mg/50 mg/200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg levodopaa, 12,5 mg karbidopaa (monohydraattina) ja 200 mg entakaponia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg levodopaa, 25 mg karbidopaa (monohydraattina) ja 200 mg entakaponia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg levodopaa, 37,5 mg karbidopaa (monohydraattina) ja 200 mg entakaponia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 175 mg levodopaa, 43,75 mg karbidopaa (monohydraattina) ja 200 mg entakaponia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg levodopaa, 50 mg karbidopaa (monohydraattina) ja 200 mg entakaponia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,48 mg soijalesitiiniä (E322)  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,60 mg soijalesitiiniä (E322)  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,72 mg soijalesitiiniä (E322)  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,78 mg soijalesitiiniä (E322)  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,83 mg soijalesitiiniä (E322)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Pentiro 50 mg/12,5 mg/200 mg: Ruskehtavan punainen, ovaali, kaksoiskupera 6,85 × 14,2 mm:n kokoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”50” ja toisella puolella ”LEC”.

Pentiro 100 mg/25 mg/200 mg: Ruskehtavan punainen, ovaali, kaksoiskupera 7,23 × 15,3 mm:n kokoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”100” ja toisella puolella ”LEC”.

Pentiro 150 mg/37,5 mg/200 mg: Ruskehtavan punainen, ovaali, kaksoiskupera 7,68 × 16,2 mm:n kokoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”150” ja toisella puolella ”LEC”.

Pentiro 175 mg/43,75 mg/200 mg: Ruskehtavan punainen, ovaali, kaksoiskupera 7,92 × 16,6 mm:n kokoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”175” ja toisella puolella ”LEC”.

Pentiro 200 mg/50 mg/200 mg: Ruskehtavan punainen, ovaali, kaksoiskupera 8,21 × 17,2 mm:n kokoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”200” ja toisella puolella ”LEC”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Pentiro-tabletteja käytetään Parkinsonin tautia sairastaville aikuisille potilaille, joiden annosvaikutuksen lopussa esiintyviä motorisia tilanvaihteluita ei ole saatu vakautettua levodopaa ja dopadekarboksylaasin estäjää (DDC) sisältävällä hoidolla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Potilaalle optimaalinen levodopan vuorokausiannos on haettava titraamalla annos huolellisesti. Vuorokausiannos on mielellään optimoitava valitsemalla yksi saatavilla olevista tablettivahvuuksista (50 mg/12,5 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg, 175 mg/43,75 mg/200 mg tai 200 mg/50 mg/200 mg levodopa/karbidopa/entakaponi).

Potilasta on neuvottava ottamaan vain yksi Pentiro-tabletti kunakin annoskertana. Potilaat, jotka saavat vähemmän kuin 70–100 mg karbidopaa vuorokaudessa, ovat herkemmin huonovointisia ja oksentelevat. Kokemuksia karbidopan yli 200 mg:n vuorokausiannoksista on vähän ja suurin suositeltu entakaponin vuorokausiannos on 2 000 mg, joten suurin vuorokausiannos on 10 tablettia levodopan, karbidopan ja entakaponin yhdistelmävalmisteen vahvuuksille 50 mg/12,5 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, ja 150 mg/37,5 mg/200 mg. Kymmenen Pentiro 150 mg/37,5 mg/200 mg -tablettia vastaa 375 mg:aa karbidopaa vuorokaudessa. Tämän päivittäisen karbidopa-annoksen mukaisesti Pentiro 175 mg/43,75 mg/200 mg -tablettien suurin suositeltu vuorokausiannos on 8 tablettia ja Pentiro 200 mg/50 mg/200 mg -tablettien suurin suositeltu vuorokausiannos on 7 tablettia.

Yleisesti ottaen Pentiro on tarkoitettu käytettäväksi potilaille, joita jo hoidetaan entakaponilla ja vastaavilla annoksilla tavanomaista levodopaa ja DDC-estäjää sisältävää valmistetta.

*Pentiro-hoidon aloittaminen potilaalle, jota jo hoidetaan levodopaa ja DDC-estäjää sisältävillä valmisteilla (karbidopa tai benseratsidi) ja entakaponitableteilla*

a. Potilas voidaan siirtää suoraan saamaan Pentiro-hoitoa, jos häntä jo hoidetaan entakaponilla ja tavanomaisella levodopaa ja karbidopaa sisältävällä valmisteella käyttäen annoksia, jotka vastaavat Pentiro-tablettien vahvuuksia. Esimerkiksi potilas, joka ottaa neljä kertaa vuorokaudessa yhden 50 mg/12,5 mg:n levodopa/karbidopatabletin ja samanaikaisesti sen kanssa yhden 200 mg:n entakaponitabletin, voi ottaa neljä kertaa vuorokaudessa yhden 50 mg/12,5 mg/200 mg:n Pentiro-tabletin aiempien levodopa/karbidopa- ja entakaponiannostensa sijasta.

b. Aloitettaessa hoitoa levodopan, karbidopan ja entakaponin yhdistelmällä potilaalle, jota jo hoidetaan entakaponilla ja levodopaa ja karbidopaa sisältävällä valmisteella käyttäen annoksia, jotka eivät vastaa levodopan, karbidopan ja entakaponin yhdistelmävalmisteen vahvuutta 50 mg/12,5 mg/200 mg (tai 100 mg/25 mg/200 mg tai 150 mg/37,5 mg/200 mg tai 175 mg/43,75 mg/200 mg tai 200 mg/50 mg/200 mg), on potilaan levodopan, karbidopan ja entakaponin yhdistelmäannos titrattava huolellisesti optimaalisen kliinisen vasteen saavuttamiseksi. Pentiro-hoidon alussa haetaan sellainen levodopan vuorokausiannos, joka vastaa mahdollisimman hyvin potilaan aiemmin käyttämää levodopan vuorokausiannosta.

c. Aloitettaessa Pentiro-hoitoa potilaalle, jota hoidetaan entakaponilla ja tavanomaisella levodopaa ja benseratsidia sisältävällä valmisteella, levodopaa ja benseratsidia sisältävä hoito on keskeytettävä edellisenä iltana ja Pentiro-hoito on aloitettava seuraavana aamuna. Pentiro-valmisteen aloitusannoksen pitää sisältää levodopaa saman verran tai vähän (5–10 %) aiempaa enemmän.

*Pentiro-hoidon aloittaminen potilaalle, jota ei vielä hoideta entakaponilla*

Pentiro-hoidon aloittamista nykyistä hoitoa vastaavilla annoksilla voidaan harkita joillekin Parkinsonin tautia sairastaville potilaille, joilla esiintyy annosvaikutuksen lopussa motorisia tilanvaihteluita eikä potilaiden tilaa

ole saatu vakautettua tavanomaisilla levodopaa ja DDC-estäjää sisältävillä valmisteilla. Suoraa siirtymistä levodopaa ja DDC-estäjää sisältävistä valmisteista Pentiro-hoitoon ei kuitenkaan suositella potilaille, joilla esiintyy dyskinesioita tai joiden päivittäinen levodopa-annos on yli 800 mg. Tällaiselle potilaalle on hyvä aloittaa entakaponihoito erillisillä entakaponitableteilla ja muuttaa tarvittaessa levodopa-annosta ennen siirtymistä Pentiro-hoitoon.

Entakaponi tehostaa levodopan vaikutuksia. Levodopa-annoksen pienentäminen 10–30 % Pentiro-hoidon ensimmäisinä päivinä tai viikkoina voi tämän vuoksi olla tarpeen erityisesti potilailla, joilla esiintyy dyskinesiaa. Levodopan vuorokausiannosta voidaan pienentää potilaan kliinisen vasteen mukaan pidentämällä annosväliä ja/tai pienentämällä levodopan määrää annosta kohti.

#### *Annosmuutokset hoidon aikana*

Kun potilas tarvitsee enemmän levodopaa, on harkittava joko Pentiro-valmisteen annosvälin lyhentämistä ja/tai vaihtoehtoisten Pentiro-vahvuuksien käyttöä annossuositusten puitteissa.

Kun potilas tarvitsee vähemmän levodopaa, Pentiro-hoidon kokonaisvuorokausiannosta on alennettava joko pienentämällä annostelutiheyttä käyttäen pidempää annosväliä tai käyttämällä annostelussa pienempää Pentiro-vahvuutta.

Jos Pentiro-tablettien rinnalla käytetään samanaikaisesti muita levodopavalmisteita, on noudatettava suosituksia suurimmista sallituista vuorokausiannoksista.

#### *Pentiro-hoidon lopettaminen*

Jos Pentiro-hoito (levodopa/karbidopa/entakaponi) lopetetaan ja potilas siirretään levodopaa ja DDC-estäjää sisältävään hoitoon, johon ei kuulu entakaponia, on välttämätöntä muuttaa potilaan muiden Parkinson-lääkkeiden ja erityisesti levodopan annosta, jotta Parkinsonin taudin oireet pysyvät hallinnassa.

#### *Pediatriset potilaat*

Levodopan, karbidopan ja entakapoinin yhdistelmävalmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### *Iäkkäät*

Pentiro-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla.

#### *Maksan vajaatoiminta*

On suositeltavaa, että Pentiro-tabletteja annetaan varovasti potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Annoksen pienentäminen voi olla aiheellista (ks. kohta 5.2). Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, ks. kohta 4.3.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta entakapoinin farmakokinetiikkaan. Erityisiä tutkimuksia levodopan ja karbidopan farmakokinetiikasta munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole raportoitu. Sen vuoksi Pentiro-tabletteja on annettava varoen potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien potilaat, jotka saavat dialyysihoitoa (ks. kohta 5.2).

#### Antotapa

Tabletti otetaan suun kautta ja se voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Yksi tabletti sisältää yhden hoitoannoksen ja tabletti on otettava kokonaisena.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, soijalle, maapähkinälle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta
- Ahdaskulmaglaukooma
- Feokromosytooma
- Pentiro-valmisteen yhteiskäyttö epäselektiivisten monoamiinioksidaasin (MAO-A ja MAO-B) estäjien (esim. feneltsiin ja tranylkypromiini) kanssa

- Selektiivisen MAO-A:n estäjän yhteiskäyttö selektiivisen MAO-B:n estäjän kanssa (ks. kohta 4.5).
- Aiempi maligni neuroleptioireyhtymä (maligni neuroleptisyndrooma, MNS) ja/tai ei-traumaattinen rabdomyolyysi.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- Lääkkeiden aiheuttamien ekstrapyramidaalireaktioiden hoitoa Pentiro-valmisteella ei suositella.
- Pentiro-hoitoa on annettava varoen potilaille, joilla on iskeeminen sydänsairaus, vaikea-asteinen kardiovaskulaarinen tai keuhkosairaus, bronkiaaliastma tai munuais- tai endokrinologinen sairaus tai joilla on aiemmin ollut peptinen haavatauti tai kouristuksia.
- Kun annosta säädetään hoitoa aloitettaessa, potilaan sydämen toimintaa on seurattava erityisen huolellisesti, jos potilas on sairastanut sydäninfarktin ja hänellä esiintyy eteis- tai kammioperäisiä rytmihäiriöitä.
- Kaikkia Pentiro-hoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti, jotta havaitaan mielen tilan muutokset, itsetuhoisia piirteitä omaavan depression kehittyminen tai muun vakavasti epäsosiaalisen käyttäytymisen puhkeaminen. Aiemmin psykoosia sairastaneita tai parhaillaan psykoosia sairastavia potilaita on hoidettava varoen.
- Dopamiinireseptoreita salpaavia antipsykootteja, erityisesti D<sub>2</sub>-reseptoriantagonisteja, on käytettävä varoen samanaikaisesti Pentiro-hoidon kanssa. Potilasta on seurattava huolellisesti, jotta havaitaan mahdollinen Parkinson-lääkehoidon vaikutusten heikkeneminen ja parkinsonismioireiden paheneminen.
- Pentiro-valmistetta voidaan käyttää varoen potilaille, joilla on krooninen avokulmaglaukooma, jos silmänpaine on hyvin hallinnassa ja potilasta seurataan huolellisesti silmänpaineen mahdollisten muutoksien havaitsemiseksi.
- Pentiro voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota. Sen vuoksi Pentiro-valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät muita lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa pystyyn nousemiseen liittyvää verenpaineen laskua.
- Käytettäessä entakaponia yhdessä levodopan kanssa Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on esiintynyt uneliaisuutta ja äkillistä nukahtelua. Sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta ajettaessa tai käytettäessä koneita ja laitteita (ks. kohta 4.7).
- Kliinisissä tutkimuksissa dopaminergisiä haittavaikutuksia, esim. dyskinesioita, esiintyi yleisemmin potilailla, jotka saivat entakaponia ja dopamiiniantagonisteja (kuten bromokriptiiniä), selegiliiniä tai amantadiiniä, kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä kyseisten lääkkeiden kanssa. Pentiro-hoitoa aloitettaessa on muiden Parkinsonin taudin lääkkeiden annoksia mahdollisesti muutettava, jos potilas ei saa entakaponia.
- Rabdomyolyysia on kuvattu harvoissa tapauksissa vaikeiden dyskinesioiden tai malignin neuroleptisyndrooman (MNS) seurauksena potilailla, joilla on Parkinsonin tauti. Potilaan tilaa on sen vuoksi seurattava huolellisesti, jos levodopa-annosta pienennetään äkillisesti tai hoito lopetetaan, varsinkin jos potilas saa myös neuroleptihoitoa. MNS:lle, johon kuuluvat rabdomyolyysi ja hypertermia, tyypillisiä piirteitä ovat motoriset oireet (jäykkyyt, lihasnykäykset ja vapina), mielen tilan muutokset (esim. kiihtyneisyys, sekavuus ja kooma), hypertermia, autonomisen järjestelmän häiriöt (takykardia, epävakaata verenpaine) ja kohonnut seerumin kreatiinifosfokinaasitaso. Yksittäisissä tapauksissa vain osa näistä oireista ja/tai löydöksistä saattaa olla ilmeisiä. Varhainen diagnoosi on tärkeä MNS:n asianmukaiselle hoidolle. Äkillisesti keskeytetyn Parkinsonin taudin lääkehoidon yhteydessä on raportoitu MNS:ää muistuttavaa oireyhtymää, johon liittyy lihasjäykkyyttä, kohonnutta ruumiinlämpöä, mielen tilan muutoksia ja seerumin kreatiinifosfokinaasitasojen nousua. Kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole raportoitu entakaponihoidon yhteydessä MNS:ää tai rabdomyolyysia, kun entakaponihoito lopetettiin äkillisesti. Entakaponin markkinoille tulon jälkeen malignia neuroleptioireyhtymää on raportoitu yksittäisiä tapauksia erityisesti silloin, kun entakaponihoito ja muu samanaikainen dopaminerginen lääkitys on äkillisesti lopetettu tai annosta on äkillisesti pienennetty. Jos pidetään tarpeellisenä korvata Pentiro levodopalla ja DDC-estäjällä ilman entakaponia tai muuta dopaminergistä lääkitystä, on siirtyminen tehtävä hitaasti ja levodopa-annoksen lisääminen voi olla välttämätöntä.
- Jos tarvitaan yleisanestesiaa, Pentiro-hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilas saa ottaa nesteitä ja lääkkeitä suun kautta. Jos hoito joudutaan keskeyttämään väliaikaisesti, Pentiro-valmisteen normaalia vuorokausiannosta voidaan jatkaa heti, kun potilas kykenee ottamaan lääkkeitä suun kautta.

- Pitkäaikaisen Pentiro-hoidon aikana suositellaan maksan, hematopoieesin, sydämen ja verisuonten ja munuaisten toiminnan tutkimista säännöllisin väliajoin.
- Ripulipotilaiden painon seuranta on suositeltavaa mahdollisen liiallisen painonmenetyksen estämiseksi. Pitkittynyt tai jatkuva ripuli, joka ilmaantuu entakaponihoidon aikana, saattaa olla merkki koliitista. Pitkittyneen tai jatkuvan ripulin ilmetessä lääkkeen anto on keskeytettävä ja on harkittava 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 pelihimoa, lisääntynyttä libidoa, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä) voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia ja/tai muuta dopaminergista levodopaa sisältävää lääketta, kuten Pentiro-valmistetta. Hoidon uudelleenarviointi on suositeltavaa, jos tällaisia oireita esiintyy.
- Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on joillakin karbidopa-levodopahoidoa saaneilla potilailla todettu riippuvuushäiriö, joka johtaa valmisteen liialliseen käyttöön. Ennen hoidon aloittamista potilaita ja heistä huolehtivia henkilöitä on varoitettava mahdollisesta DDS:n riskistä (ks. myös kohta 4.8).
- Potilaille, jotka lyhyessä ajassa kokevat etenevää anoreksiaa, asteniaa ja painon laskua, on harkittava tehtäväksi yleinen lääkärintutkimus, joka sisältää maksan toimintakokeet.
- Levodopaa ja karbidopaa sisältävät valmisteet voivat aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia virtsan moniliuskakokeessa ketonurian osalta. Virtsanäytteen keittäminen ei muuta tätä reaktiota. Vääriä negatiivisia tuloksia voidaan saada käytettäessä glukosoksiidaasimenetelmiä glukosurian toteamiseen.

#### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

#### *Muut Parkinsonin taudin lääkkeet*

Tähän mennessä ei ole olemassa viitteitä siitä, että yhteisvaikutukset estäisivät levodopan, karbidopan ja entakaponin yhdistelmävalmisteen samanaikaisen käytön muiden tavanomaisten Parkinsonin taudin hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa. Entakaponi voi suurina annoksina vaikuttaa karbidopan imeytymiseen. Suositeltua annostusohjelmaa (200 mg entakaponia korkeintaan 10 kertaa päivässä) noudatettaessa ei kuitenkaan ole havaittu yhteisvaikutuksia karbidopan kanssa. Entakaponin ja selegiliinin yhteisvaikutuksia on tutkittu toistuvan annoksen tutkimuksissa Parkinson-potilailla, joita hoidettiin levodopalla ja DDC-estäjällä, eikä mitään yhteisvaikutuksia havaittu. Kun selegiliiniä käytetään Pentiro-valmisteen kanssa, ei pidä ylittää 10 mg:n vuorokausiannosta.

Varovaisuutta on noudatettava, kun annetaan seuraavia lääkkeitä samanaikaisesti levodopahoidon kanssa:

#### *Verenpainelääkkeet*

Oireista posturaalista hypotensiota voi esiintyä, kun levodopa lisätään verenpainelääkkeitä käyttävän potilaan lääkitykseen. Verenpainelääkityksen annosta saatetaan joutua muuttamaan.

#### *Masennuslääkkeet*

Joissakin harvinaisissa tapauksissa on samanaikaisesti käytettyjen trisyklisen masennuslääkkeiden ja levodopan ja karbidopan yhdistelmän yhteydessä raportoitu hypertensiota ja dyskinesiaa. Kertaannostustutkimuksissa terveillä vapaaehtoisilla ei ole havaittu yhteisvaikutuksia entakaponin ja imipramiinin eikä entakaponin ja moklobemidin välillä. Farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei ole havaittu. Huomattavaa määrää Parkinson-potilaita on hoidettu levodopan, karbidopan ja entakaponin yhdistelmällä yhdistettynä useisiin vaikuttaviin aineisiin, mukaan lukien MAO-A-estäjät, trisykliset antidepressantit, noradrenaliinin takaisinoton estäjät kuten desipramiini, maprotiliini ja venlafaksiini, ja COMT:n kautta metaboloituvat lääkevalmisteet (esim. katekolirakenteiset yhdisteet, paroksetiini). Farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei ole havaittu. On kuitenkin noudatettava varovaisuutta, kun näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti Pentiro-valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### *Muut lääkeaineet*

Dopamiinireseptoriantagonistit (esim. jotkin antipsykootit ja antiemeetit), fenytoiini ja papaveriini voivat vähentää levodopan terapeuttista vaikutusta. Näitä lääkevalmisteita yhdessä Pentiro-valmisteen kanssa käyttäviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti terapeuttisen vasteen alenemisen havaitsemiseksi.

Koska *in vitro* -kokeissa entakaponilla on ollut affiniteetti sytokromi P450 2C9 -isoentsyymiä kohtaan (ks. kohta 5.2), Pentiro voi mahdollisesti vaikuttaa niiden lääkeaineiden pitoisuuksiin, joiden metabolia on tästä isoentsyymistä riippuvaista, kuten S-varfariinin pitoisuuksiin. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa entakaponi ei kuitenkaan muuttanut plasman S-varfariinipitoisuuksia, mutta R-varfariinin AUC-arvo suureni keskimäärin 18 % [90 %:n luottamusväli 11–26 %]. INR-arvot suurenivat keskimäärin 13 % [90 %:n luottamusväli 6–19 %]. Sen vuoksi INR-arvojen kontrolloimista suositellaan, kun Pentiro-hoito aloitetaan potilaille, jotka saavat varfariinia.

### *Muut yhteisvaikutukset*

Koska levodopa kilpailee tiettyjen aminohappojen kanssa, runsasproteiininen ruokavalio voi heikentää Pentiro-valmisteen imeytymistä.

Levodopa ja entakaponi voivat kelatoida rautaa maha-suolikanavassa. Siksi rautavalmisteiden nauttimisen ja Pentiro-valmisteen annostelun välillä on oltava vähintään 2–3 tuntia (ks. kohta 4.8).

### *In vitro* -tulokset

Entakaponi sitoutuu ihmisen albumiinin sitoutumiskohtaan II, johon myös useat muut lääkeaineet sitoutuvat, mukaan lukien diatsepaami ja ibuprofeeni. *In vitro* -tutkimusten mukaan merkittävää syrjäytymistä ei ole odotettavissa lääkeaineiden terapeuttisilla pitoisuuksilla eikä tällaisista yhteisvaikutuksista toistaiseksi olekaan mitään viitteitä.

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

### Raskaus

Levodopan, karbidopan ja entakaponin yhdistelmän käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta näitä lääkeaineita erikseen annettaessa (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Pentiro-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei äidin lääkkeestä saama hyöty ole suurempi kuin mahdolliset sikiöön kohdistuvat riskit.

### Imetys

Levodopa erittyy ihmisen rintamaitoon. On näyttöä siitä, että rintaruokinta vähenee levodopahoidon aikana. Karbidopa ja entakaponi erittyivät maitoon eläimillä, mutta ei tiedetä, erittyvätkö ne ihmisen rintamaitoon. Levodopan, karbidopan tai entakaponin turvallisuudesta imeväisille ei ole tietoa. Pentiro-hoidon aikana ei pidä imettää.

### Hedelmällisyys

Erikseen annettuina entakaponin, karbidopan tai levodopan ei ole havaittu vaikuttavan haitallisesti hedelmällisyyteen prekliinisissä tutkimuksissa. Entakaponin, levodopan ja karbidopan yhdistelmän vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläimillä.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Pentiro-valmisteella voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Levodopa, karbidopa ja entakaponi voivat yhdessä aiheuttaa huimausta ja pystyyn nousemiseen liittyvää oireista verenpaineen laskua. Tämän vuoksi potilaan on noudatettava varovaisuutta ajaessaan tai käyttäessään koneita.

Potilaita, joita hoidetaan Pentiro-valmisteella ja joilla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillisen nukahtelun jaksoja, 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

### a. Yhteenveto haittavaikutuksista

Levodopan, karbidopan ja entakaponin yhdistelmän yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat dyskinesiat, joita ilmenee noin 19 %:lla potilaista; ruuansulatuskanavan oireet, mukaan lukien pahoinvointi, jota ilmenee noin 15 %:lla potilaista, ja ripuli, jota ilmenee noin 12 %:lla potilaista; lihasten, luuston ja sidekudoksen kipu, jota ilmenee noin 12 %:lla potilaista; ja vaaraton virtsan värjäytyminen punaruskeaksi (kromaturia), jota ilmenee noin 10 %:lla potilaista. Vaikeita ruuansulatuskanavan verenvuotoja (melko harvinainen) ja angioedeemaa (harvinainen) on havaittu kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoitona on ollut levodopan, karbidopan ja entakaponin yhdistelmä tai entakaponi yhdessä levodopan ja DDC-estäjän kanssa. Vaikea-asteista hepatiittia, jossa on lähinnä kolestaattisia piirteitä, rabdomyolyyysia ja malignia neuroleptioireyhtymää voi esiintyä levodopan, karbidopan ja entakaponin yhdistelmähoidon yhteydessä, vaikka yhtään tapausta ei ole identifioitu kliinisistä tutkimustuloksista.

### b. Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset on koottu tutkimusaineistoista, joka sisältää yhdistetyt tiedot 11 kaksoissokkoutetusta kliinisestä tutkimuksesta, joihin osallistui 3 230 potilasta, joista 1 810 sai levodopan, karbidopan ja entakaponin yhdistelmää tai entakaponia yhdistettynä levodopa/DDC-estäjähoitoon ja 1 420 sai lumelääkettä yhdistettynä levodopa/DDC-estäjähoitoon tai kabergoliinia yhdistettynä levodopa/DDC-estäjähoitoon, sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen kerätyistä tiedoista siitä lähtien, kun entakaponi tuli markkinoille yhdistelmäkäyttöön levodopa/DDC-estäjähoidon kanssa.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan, ensimmäisenä yleisin, 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 kliinisistä tai epidemiologisista tutkimuksista ei riitä arviointiin).

#### Taulukko 1. Haittavaikutukset

##### Infektiot

Hyvin yleinen: Virtsatieinfektio

##### Veri ja imukudos

Yleinen: Anemia

Melko harvinainen: Trombositopenia

##### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: Painon lasku\*, ruokahaluttomuus\*

##### Psyykkiset häiriöt

Yleinen: Masennus, hallusinaatiot, sekavuustila\*, poikkeavat unet\*, ahdistus, unettomuus

Melko harvinainen: Psykoosi, agitaatio\*

Tuntematon: Itsetuhoinen käytös, dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä

##### Hermosto

Hyvin yleinen: Dyskinesia\*

Yleinen: Parkinsonin taudin oireiden paheneminen (esim. bradykinesia)\*, vapina, on- ja off-ilmiot, dystonia, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen (esim. muistin huononeminen, dementia), uneliaisuus, huimaus\*, päänsärky

Tuntematon: Maligni neuroleptioireyhtymä\*

##### Silmät

Yleinen: Näön hämärtyminen

## **Sydän**

Yleinen:	Muut iskeemiset sydäntapahtumat kuin sydäninfarkti (esim. angina pectoris)**, epäsäännöllinen sydämen rytmi
Melko harvinainen:	Sydäninfarkti**

## **Verisuonisto**

Yleinen:	Ortostaattinen hypotensio, hypertensio
Melko harvinainen:	Ruuansulatuskanavan verenvuoto

## **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

Yleinen:	Hengenahdistus
----------	----------------

## **Ruuansulatuselimistö**

Hyvin yleinen:	Ripuli*, pahoinvointi*
Yleinen:	Ummetus*, oksentelu*, dyspepsia, vatsakipu ja vatsavaivat*, suun kuivuminen*
Melko harvinainen:	Koliitti*, dysfagia

## **Maksa ja sappi**

Melko harvinainen:	Poikkeava maksan toimintakokeen tulos*
Tuntematon:	Hepatiitti, jossa on lähinnä kolestaattisia piirteitä (ks. kohta 4.4)*

## **Iho ja ihonalainen kudος**

Yleinen:	Ihottuma*, lisääntynyt hikoilu
Melko harvinainen:	Muun kuin virtsan värjäytyminen (esim. ihon, kynsien, hiusten, hien)*
Harvinainen:	Angioedeema
Tuntematon:	Urtikaria*

## **Luusto, lihakset ja sidekudos**

Hyvin yleinen:	Lihasten, luuston ja sidekudoksen kipu*
Yleinen:	Lihaskouristukset, nivelkipu
Tuntematon:	Rabdomyolyysi*

## **Munuaiset ja virtsatiet**

Hyvin yleinen:	Virtsan värjäytyminen*
Melko harvinainen:	Virtsaretentio

## **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

Hyvin yleinen:	Rintakipu, perifeerinen turvotus, kaatuminen, kävelyhäiriö, voimattomuus, väsymys
Melko harvinainen:	Huonovointisuus

\*Haittavaikutukset, jotka johtuvat pääasiassa entakaponista tai ovat yleisempiä entakaponilla (esiintymistiheyden ero vähintään 1 % kliinisissä tutkimustuloksissa) kuin pelkästään levodopa/DDC-estäjähoidolla. Katso kohta c.

\*\* Sydäninfarktin ja muiden iskeemisten sydäntapahtumien esiintyvyydet (0,43 % ja 1,54 % mainitussa järjestyksessä) ovat peräisin 13 kaksoissokkotutkimuksen analyyseistä. Tutkimuksissa oli mukana 2 082 entakaponihoitoa saavaa potilasta, joilla oli annosvaikutuksen lopussa esiintyviä motorisia tilanvaihteluita.

## **c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus**

Haittavaikutukset, jotka johtuvat pääasiassa entakaponista tai ovat yleisempiä entakaponilla kuin pelkästään levodopa/DDC -estäjähoidolla, on merkitty tähdellä taulukkoon 1 kohdassa 4.8b. Jotkin näistä haittavaikutuksista liittyvät lisääntyneeseen dopaminergiseen aktiivisuuteen (esim. dyskinesia, pahoinvointi ja oksentelu) ja esiintyvät yleisimmin hoidon alkuvaiheessa. Levodopa-annoksen pienentäminen vähentää näiden dopaminergisten oireiden vaikeusastetta ja esiintymistiheyttä. Muutamien haittavaikutusten, kuten ripulin ja virtsan värjäytymisen punaruskeaksi, tiedetään johtuvan suoraan vaikuttavasta aineesta,



entakaponista. Entakaponi voi myös joissain tapauksissa aiheuttaa mm. ihon, kynsien, hiusten ja hien värjäytymistä. Muiden taulukon 1 kohdan 4.8b haittavaikutusten merkitseminen tähdellä perustuu joko niiden yleisempään esiintymiseen kliinisissä tutkimustiedoissa entakaponin käytön yhteydessä (esiintymistiheyden ero yleisyydessä vähintään 1 %) verrattuna siihen, kun levodopa/ DDC-estäjähoitoa on käytetty yksinään, tai yksittäisiin haittavaikutusraportteihin, jotka on saatu entakaponin markkinoille tulon jälkeen.

Harvoissa tapauksissa on levodopa/karbidopahoidon yhteydessä esiintynyt kouristuksia, mutta niiden syy-yhteydestä levodopa/karbidopahoitoon ei ole varmuutta.

Impulssikontrollin häiriöt: Pelihimoa, lisääntynyttä sukupuolista halua, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia ja/tai muuta dopaminergista levodopaa sisältävää lääkettä, kuten Pentiro-valmistetta (ks. kohta 4.4).

Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on riippuvuushäiriö, jota on todettu joillakin karbidopa-levodopahoitoa saaneilla potilailla. Siihen liittyy pakonomaista dopaminergisen lääkkeen väärinkäyttöä ja suurempien lääkeannosten käyttöä kuin on tarpeen motoristen oireiden lievittämiseksi. Tämä voi joissakin tapauksissa johtaa vaikeisiin dyskinesioihin (ks. myös kohta 4.4).

Levodopan kanssa annettuun entakaponihoitoon on liittynyt yksittäisiä tapauksia, joissa on esiintynyt lisääntynyttä päiväaikaista uneliaisuutta ja äkillisen nukahtelun jaksoja.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yksittäisissä yliannostustapauksissa raportoitu suurin päivittäinen levodopa/entakaponi-annos on sisältänyt vähintään 10 000 mg levodopaa ja 40 000 mg entakaponia. Akuutteja oireita ja löydöksiä näissä yliannostustapauksissa olivat agitaatio, sekavuustila, kooma, bradykardia, kammiotakykardia, Cheyne-Stokesin hengitys sekä ihon, kielen, sidekalvon ja virtsan värjäytyminen. Akuutin Pentiro-yliannostustapauksen hoito on sama kuin akuutin levodopan yliannostuksen hoito. Pyridoksiinilla ei kuitenkaan voida kumota levodopan, karbidopan ja entakaponin yhdistelmän vaikutuksia. Hoidoksi suositellaan potilaan ottamista sairaalaan ja yleisiä tukitoimenpiteitä, kuten välitöntä mahahuuhtelua ja toistuvaa lääkehiilen antoa, on käytettävä. Tämä saattaa nopeuttaa entakaponin eliminaatiota erityisesti vähentämällä sen imeytymistä/takaisinottoa mahasuolikanavassa. Hengityksen, verenkierron ja munuaisten toimintaa on tarkkailtava huolellisesti ja käytettävä tarvittavia tukitoimia. EKG-seuranta on aloitettava ja potilasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten rytmihäiriöiden kehittymisen varalta. Tarvittaessa on annettava tarkoituksenmukaista hoitoa rytmihäiriöihin. On myös otettava huomioon mahdollisuus, että potilas on ottanut levodopan, karbidopan ja entakaponin yhdistelmän lisäksi myös muita lääkkeitä. Dialyysihoidon merkitystä yliannostuksen hoidossa ei tunneta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: parkinsonismilääkkeet, dopa ja dopajohdokset, ATC-koodi: N04BA03

Nykyisen tiedon mukaan Parkinsonin taudin oireet liittyvät dopamiinin puutteeseen aivojen striatumin alueella. Dopamiini ei läpäise veri-aivoestettä. Levodopa on dopamiinin esiaste, joka pystyy läpäisemään veri-aivoesteen ja lievittämään taudin oireita. Koska levodopa metaboloituu suurelta osin perifeerisissä kudoksissa, vain pieni osa annoksesta pääsee keskushermostoon, kun levodopa annetaan ilman aineenvaihduntaentsyymien estäjiä.

Karbidopa ja benseratsidi ovat perifeerisiä DDC-estäjiä, jotka vähentävät levodopan perifeeristä metaboliaa dopamiiniksi, niin että suurempi määrä levodopaa pääsee aivoihin. Kun levodopan dekarboksylaatiota vähennetään antamalla samanaikaisesti DDC-estäjää, levodopaa voidaan käyttää pienempinä annoksina ja näin voidaan vähentää haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia.

Kun dekarboksylaasia inhiboidaan DDC-estäjällä, katekoli-O-metyylitransferaasireitistä (COMT) tulee levodopan tärkein perifeerinen metaboliareitti, joka katalysoi levodopan muuttumista 3-O-metyylidopaksi (3-OMD), mahdollisesti haitalliseksi levodopan metaboliitiksi. Entakaponi on reversiibeli, spesifinen ja pääasiassa perifeerisesti vaikuttava COMT:n estäjä, joka on tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti levodopan kanssa. Entakaponi hidastaa levodopan puhdistumaa verenkierrosta, mikä johtaa suurempaan AUC-arvoon (käyrän alla olevaan pinta-alaan) levodopan farmakokineettisessä profiilissa. Tämän seurauksena jokaisen levodopa-annoksen tuottama kliininen vaste lisääntyy ja pitenee.

Näyttö levodopan, karbidopan ja entakaponin yhdistelmän terapeuttisista vaikutuksista perustuu kahteen vaiheen III kaksoissokkotutkimukseen. Näihin tutkimuksiin osallistui 376 Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta, joilla esiintyi motorisia tilanvaihteluita annosvaikutuksen lopussa. Potilaat saivat joko entakaponia tai lumelääkettä jokaisen levodopa/DDC-estäjäannoksen kanssa. He merkitsivät kotipäiväkirjaan päivittäisen ON-ajan sekä entakaponin kanssa että ilman sitä. Ensimmäisessä tutkimuksessa entakaponi lisäsi keskimääräistä päivittäistä ON-aikaa 1 h 20 min (95 %:n luottamusväli 45 min, 1 h 56 min) lähtötilanteeseen verrattuna. Tämä vastasi 8,3 %:n lisäystä päivittäisen ON-ajan osuuteen. Vastaavasti päivittäisen OFF-ajan osuus väheni 24 % entakaponiryhmässä ja 0 % lumelääkeryhmässä. Toisessa tutkimuksessa keskimääräinen ON-ajan osuus lisääntyi 4,5 % (95 %:n luottamusväli 0,93 %, 7,97 %) lähtötilanteesta. Tämä vastasi keskimäärin 35 minuutin päivittäistä ON-ajan lisäystä. Vastaavasti päivittäinen OFF-aika väheni 18 % entakaponiryhmässä ja 5 % lumelääkeryhmässä. Levodopa/karbidopa/entakaponitablettien vaikutukset ovat samanlaiset kuin 200 mg:n entakaponitabletilla, joka annetaan samanaikaisesti kaupallisesti saatavilla olevien tavanomaisten karbidopan ja levodopan yhdistelmävalmisteiden kanssa vastaavina annoksina, joten nämä tulokset kuvaavat hyvin myös levodopa/karbidopa/entakaponiyhdistelmähoidon vaikutuksia.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet

#### *Imeytyminen ja jakautuminen*

Levodopan, karbidopan ja entakaponin imeytyminen saattaa vaihdella samalla potilaalla ja yksilöllisesti. Sekä levodopa että entakaponi imeytyvät ja eliminoituvat nopeasti. Karbidopa imeytyy ja eliminoituu hieman levodopaa hitaammin. Yksinään ilman kahta muuta vaikuttavaa ainetta annettuna levodopan hyötyosuus on 15–33 %, karbidopan 40–70 % ja entakaponin 35 % suun kautta otetun 200 mg:n annoksen jälkeen. Runsaasti suuria neutraaleja aminohappoja sisältävä ateria voi viivästyttää ja vähentää levodopan imeytymistä. Entakaponin imeytymiseen ruoka ei vaikuta merkittävästi. Sekä levodopan ( $V_d$  0,36–1,6 l/kg) että entakaponin ( $V_{d_{ss}}$  0,27 l/kg) jakautumistilavuus on kohtalaisen pieni. Karbidopan jakautumistilavuudesta ei ole saatavilla tietoja.

Levodopa sitoutuu plasman proteiineihin vain vähäisessä määrin, noin 10–30-prosenttisesti, ja karbidopa sitoutuu noin 36-prosenttisesti. Entakaponi puolestaan sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (noin 98-prosenttisesti), pääasiassa seerumin albumiiniin. Terapeuttisilla pitoisuuksilla entakaponi ei syrjäytä muita voimakkaasti proteiineihin sitoutuvia lääkeaineita (esim. varfariinia, salisyylihappoa, fenyylibutatsonia tai diatsepaamia), eikä mikään näistä lääkeaineista myöskään syrjäytä entakaponia merkittävässä määrin terapeuttisilla tai niitä suuremmilla pitoisuuksilla.

### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Levodopa metaboloituu voimakkaasti useiksi metaboliiteiksi niin, että tärkeimpiä reittejä ovat dopadekarboksylaasin (DDC) avulla tapahtuva dekarboksylaatio ja katekoli-O-metyyli-transferaasin (COMT) avulla tapahtuva O-metylaatio.

Karbidopa metaboloituu kahdeksi päämetaboliitiksi, jotka erittyvät virtsaan glukuronideina ja konjugoitumattomina yhdisteinä. Muuttumattoman karbidopan osuus virtsaan erittyneestä kokonaismäärästä on 30 %.

Entakaponi metaboloituu melkein kokonaan ennen erittymistään virtsaan (10–20 %) ja sappeen/ulosteeseen (80–90 %). Entakaponi metaboloituu pääosin glukuronidoitumalla. Entakaponin aktiivinen metaboliitti, *cis*-isomeeri, kattaa noin 5 % plasman kokonaislääkemäärästä.

Levodopan kokonaispuhdistuma on 0,55–1,38 l/kg/h ja entakaponin noin 0,70 l/kg/h. Levodopan eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on 0,6–1,3 tuntia, karbidopan 2–3 tuntia ja entakaponin 0,4–0,7 tuntia kutakin erikseen annettaessa.

Lyhyen puoliintumisajan vuoksi jatkuvan annostelun aikana ei esiinny todellista levodopan tai entakaponin kumuloitumista.

Tulokset *in vitro* -tutkimuksista, joissa käytettiin ihmisen maksan mikrosomaalisia preparaatteja, osoittavat, että entakaponi inhiboi sytokromi P450 2C9 -isoentsyymiä ( $IC_{50} \sim 4 \mu M$ ). Entakaponi inhiboi muun tyyppisiä P450-isoentsyymejä (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ja CYP2C19) vähän tai ei lainkaan, ks. kohta 4.5.

### Ominaisuudet potilailla

#### *Iäkkäät*

Ilman karbidopaa ja entakaponia annetun levodopan imeytyminen on iäkkäillä suurempaa ja eliminaatio hitaampaa kuin nuorilla henkilöillä. Karbidopan kanssa annettuna levodopan imeytyminen on kuitenkin samanlaista nuorilla ja iäkkäillä. Silti levodopan AUC-arvo on iäkkäillä puolitoistakertainen ikääntymisen myötä vähenevän DDC:n aktiivisuuden ja puhdistuman hidastumisen vuoksi. Karbidopan tai entakaponin AUC-arvossa ei ole merkittäviä eroja nuorempien (45–64-vuotiaiden) ja iäkkäiden (65–75-vuotiaiden) henkilöiden välillä.

#### *Sukupuoli*

Levodopan biologinen hyötyosuus on naisilla merkittävästi suurempi kuin miehillä. Levodopan, karbidopan ja entakaponin yhdistelmällä toteutetuissa farmakokineettisissä tutkimuksissa levodopan biologinen hyötyosuus oli lähinnä painoerojen vuoksi suurempi naisilla kuin miehillä, kun taas sukupuolten välillä ei ollut eroja karbidopan ja entakaponin kohdalla.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Entakaponin metabolia hidastuu potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A ja B). Tämä johtaa plasman entakaponipitoisuuksien kasvuun sekä imeytymis- että eliminaatiovaiheiden aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Erityisiä tutkimuksia karbidopan ja levodopan farmakokinetiikasta maksan vajaatoimintapotilailla ei ole raportoitu, mutta on suositeltavaa, että Pentiro-valmistetta annetaan varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta entakaponin farmakokinetiikkaan. Erityisiä tutkimuksia levodopan ja karbidopan farmakokinetiikasta munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole raportoitu. On kuitenkin suositeltavaa harkita Pentiro-hoidon annosvälin pidentämistä, jos potilas saa dialyysihoitoa (ks. kohta 4.2).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset levodopasta, karbidopasta ja

entakaponista erikseen tai yhdistelmänä tutkittuina eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Entakaponilla tehdyissä toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa on havaittu anemiaa, joka mitä todennäköisimmin johtuu entakaponin rautaa kelatoivista ominaisuuksista. Entakaponilla tehdyissä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevilla tutkimuksilla on havaittu sikiöiden painonlaskua ja lievästi viivästyntä luuston kehitystä kaneilla systeemisillä altistustasoilla, jotka ovat terapeuttisella alueella. Sekä levodopa että levodopan ja karbidopan yhdistelmät ovat aiheuttaneet kaneilla sisäelinten ja luuston epämuodostumia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletti ydin:*

Kroskarmelloosinatrium  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Trehaloosidihydraatti  
Selluloosajauhe  
Natriumsulfaatti, vedetön  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Magnesiumstearaatti

*Kalvopäällyste:*

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Soijalesitiini (E322)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

HDPE-tablettipurkki, jossa on foliosinetti ja joka on suljettu PP-kierrekorkilla.

Pakkauskoot:

Pentiro 50 mg/12,5 mg/200 mg ja Pentiro 175 mg/43,75 mg/200 mg: 30, 100 ja 200 kalvopäällysteistä tablettia.

Pentiro 100 mg/25 mg/200 mg ja Pentiro 150 mg/37,5 mg/200 mg ja Pentiro 200 mg/50 mg/200 mg: 30, 100, 130 ja 200 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18,  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Pentiro 50 mg/12,5 mg/200 mg: 31889  
Pentiro 100 mg/25 mg/200 mg: 31890  
Pentiro 150 mg/37,5 mg/200 mg: 31891  
Pentiro 175 mg/43,75 mg/200 mg: 31892  
Pentiro 200 mg/50 mg/200 mg: 31893

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.10.2014  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.8.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.07.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pentiro 50 mg/12,5 mg/200 mg filmdragerade tabletter  
Pentiro 100 mg/25 mg/200 mg filmdragerade tabletter  
Pentiro 150 mg/37,5 mg/200 mg filmdragerade tabletter  
Pentiro 175 mg/43,75 mg/200 mg filmdragerade tabletter  
Pentiro 200 mg/50 mg/200 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg levodopa, 12,5 mg karbidopa (som monohydrat) och 200 mg entakapon.

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg levodopa, 25 mg karbidopa (som monohydrat) och 200 mg entakapon.

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg levodopa, 37,5 mg karbidopa (som monohydrat) och 200 mg entakapon.

Varje filmdragerad tablett innehåller 175 mg levodopa, 43,75 mg karbidopa (som monohydrat) och 200 mg entakapon.

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg levodopa, 50 mg karbidopa (som monohydrat) och 200 mg entakapon.

#### Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 0,48 mg sojalecitin (E322)

En filmdragerad tablett innehåller 0,60 mg sojalecitin (E322)

En filmdragerad tablett innehåller 0,72 mg sojalecitin (E322)

En filmdragerad tablett innehåller 0,78 mg sojalecitin (E322)

En filmdragerad tablett innehåller 0,83 mg sojalecitin (E322)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Pentiro 50 mg/12,5 mg/200 mg: Brunaktigt röd oval, bikonvex filmdragerad tablett 6,85 x 14,2 mm med "50" på ena sidan och "LEC" på den motsatta sidan.

Pentiro 100 mg/25 mg/200 mg: Brunaktigt röd, oval, bikonvex filmdragerad tablett 7,23 x 15,3 mm med "100" på ena sidan och "LEC" på den motsatta sidan.

Pentiro 150 mg/37,5 mg/200 mg: Brunaktigt röd, oval, bikonvex filmdragerad tablett 7,68 x 16,2 mm med "150" på ena sidan och "LEC" på den motsatta sidan.

Pentiro 175 mg/43,75 mg/200 mg: Brunaktigt röd, oval, bikonvex filmdragerad tablett 7,92 x 16,6 mm med "175" på ena sidan och "LEC" på den motsatta sidan.

Pentiro 200 mg/50 mg/200 mg: Brunaktigt röd, oval, bikonvex filmdragerad tablett 8,21 x 17,2 mm med "200" på ena sidan och "LEC" på den motsatta sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Pentiro är indicerat för behandling av vuxna patienter med Parkinsons sjukdom och motoriska end-of-dose-fluktuationer, som inte stabiliserats med levodopa/dopadekarboxylas (DDC)-hämmare.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Den optimala dagsdosen måste bestämmas individuellt och efter noggrann titrering av levodopa dosen för varje enskild patient. Den dagliga dosen bör företrädesvis optimeras genom att använda en av tillgängliga tablettstyrkor (50 mg/12,5 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg, 175 mg/43,75 mg/200 mg eller 200 mg/50 mg/200 mg levodopa/karbidopa/entakapon).

Patienten bör instrueras att ta endast en Pentiro tablett vid varje doseringstillfälle. Patienter som får mindre än 70-100 mg karbidopa per dag kan oftare uppleva illamående och kräkningar. Erfarenheten av dygnsdoser över 200 mg karbidopa är begränsad, och den maximala rekommenderade dosen av entakapon är 2000 mg per dag och därför är den maximala dygnsdosen 10 tabletter för Pentirostyrkorna 50 mg/12,5 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, och 150 mg/37,5 mg/200 mg. Tio tabletter Pentiro 150 mg/37,5 mg/200 mg motsvarar 375 mg karbidopa om dagen. För att motsvara denna dagliga karbidopados är den maximala rekommenderade dosen Pentiro 175 mg/43,75 mg/200 mg 8 tabletter om dagen och Pentiro 200 mg/50 mg/200 mg 7 tabletter om dagen.

Vanligen ska Pentiro användas för behandling av patienter som behandlas med motsvarande doser av standardberedningar av levodopa/DDC-hämmare och entakapon.

#### *Hur man överför patienter som står på levodopa/DDC-hämmare (karbidopa eller benserazid) preparat och entakapon tabletter till Pentiro*

a. Patienter som behandlas med entakapon och standardberedning av levodopa/karbidopa i doser jämförbara med befintliga styrkor av Pentiro kan direkt övergå till motsvarande Pentiro-tabletter.

En patient som till exempel tar en tablett 50 mg/12,5 mg levodopa/karbidopa och en tablett entakapon 200 mg fyra gånger dagligen kan ta en tablett 50 mg/12,5 mg/200 mg Pentiro fyra gånger dagligen istället för de vanliga levodopa/karbidopa- och entakapondoserna.

b. Vid start av Pentiro-behandling till patienter som redan behandlas med entakapon och levodopa/karbidopa i doser som inte motsvarar Pentiro 50 mg/12,5 mg/200 mg (eller 100 mg/25 mg/200 mg eller 150 mg/37,5 mg/200 mg eller 175 mg/43,75 mg/200 mg eller 200 mg/50 mg/200 mg) tabletter, bör doseringen med Pentiro titreras noggrant för optimal klinisk respons. Vid behandlingsstart bör Pentiro justeras till att så nära som möjligt motsvara den dagliga dos levodopa som redan brukas.

c. Vid start av Pentiro-behandling till patienter som redan behandlas med entakapon och levodopa/benserazid i standardberedning, ska behandling med levodopa/benserazid stoppas kvällen före och behandling med Pentiro startas morgonen efter. Startdosen av Pentiro ska antingen tillföra samma mängd av levodopa eller något (5-10 %) mer.

#### *Hur man överför patienter som inte står på entakapon till Pentiro*

Vid Parkinsons sjukdom och motoriska end-of-dose-fluktuationer som inte är stabiliserade under pågående behandling med standardberedning av levodopa/DDC-hämmare kan start av Pentiro behandling med motsvarande levodopadoser som vid pågående behandling övervägas. En direkt överföring från levodopa/DDC-hämmare till Pentiro rekommenderas dock inte för patienter som har dyskinesier eller vars dagliga levodopados är över 800 mg. Hos sådana patienter är det lämpligt att påbörja behandling med entakapon separat (entakapontabletter) och justera levodopadosen vid behov, innan man går över till Pentiro.

Entakapon förstärker effekten av levodopa. Det kan därför vara nödvändigt att reducera levodopadosen med 10-30% de första dagarna eller veckorna efter behandlingsstart med Pentiro, speciellt till patienter med dyskinesi. Den dagliga dosen av levodopa kan reduceras genom att öka doseringsintervallet och/eller genom att reducera levodopamängden per dos, beroende på patientens kliniska tillstånd.

#### *Justering av dosen under behandling*

Vid ökat behov av levodopa, ska en ökning av doseringsfrekvensen och/eller användning av en annan styrka av Pentiro övervägas, inom dosrekommendationerna.

När lägre levodopados behövs, ska den totala dagliga dosen av Pentiro reduceras antingen genom att reducera doseringsfrekvensen genom att öka tiden mellan doserna, eller genom att reducera Pentirostyrkan vid något doseringstillfälle.

Om annan levodopaprodukt används samtidigt med Pentiro tabletter, bör den maximala dosrekommendationen följas.

#### *Att avbryta Pentiro-behandling:*

Om behandling med Pentiro (levodopa/karbidopa/entakapon) avbryts och patienten överförs till behandling med levodopa/DDC-hämmare utan entakapon, är det nödvändigt att justera doseringen av andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom, speciellt levodopa, för att uppnå tillräcklig kontroll av parkinsonsymtom.

#### *Pediatrik population:*

Säkerhet och effekt av Pentiro till barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgänglig.

#### *Äldre patienter:*

Det krävs ingen dosjustering av Pentiro hos äldre patienter.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion:*

Pentiro-behandling till patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion bör ske med försiktighet. Dosreducering kan vara nödvändig (se avsnitt 5.2). Vid svårt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.3.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion:*

Nedsatt njurfunktion påverkar inte entakapons farmakokinetik. Specifika farmakokinetiska studier av levodopa och karbidopa saknas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Behandling med Pentiro bör därför ske med försiktighet till patienter med svår njurfunktionsnedsättning inklusive de patienter som får dialysbehandling (se avsnitt 5.2).

#### Administreringssätt

Varje tablett ska ges oralt med eller utan föda (se avsnitt 5.2). En tablett innehåller en behandlingsdos och ska sväljas hel.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, soja, jordnötter eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Svår leverfunktionsnedsättning.
- Trångvinkelglaukom.
- Feokromocytom.
- Samtidig administrering av Pentiro och icke-selektiva monoaminoxidas (MAO-A och MAOB)-hämmare (t.ex. fenelzin, tranylcypromin).
- Samtidig administrering av en selektiv MAO-A-hämmare och en selektiv MAO-B-hämmare (se avsnitt 4.5).
- Tidigare förekomst av neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) och/eller icke traumatisk rabdomyolys.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

- Pentiro rekommenderas inte för behandling av läkemedelsinducerade extrapyramidala reaktioner.



- Pentiro bör administreras med försiktighet till patienter med ischemisk hjärtsjukdom, allvarlig kardiovaskulär sjukdom, lungsjukdom, bronkialastma, njursjukdomar eller endokrina sjukdomar, tidigare magsår eller tidigare kramper.
- Hos patienter med tidigare hjärtinfarkt som har kvarstående nodal förmaksarytmi eller ventrikelarytmi, bör hjärtfunktionen monitoreras framför allt under initial dosjustering.
- Alla patienter som behandlas med Pentiro bör övervakas noga med hänsyn till utveckling av mentala förändringar, depressioner med självmordstendenser eller annat allvarligt asocialt beteende. Patienter med tidigare eller aktuella psykosor bör behandlas med försiktighet.
- Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel med dopaminreceptorblockerande egenskaper, speciellt D<sub>2</sub>-receptorantagonister, bör ske med försiktighet, och patienten bör observeras noga avseende avtagande antiparkinsonseffekt eller förvärrade parkinsonsymtom.
- Patienter med kroniskt vidvinkelglaukom kan behandlas med Pentiro, under förutsättning att försiktighet iakttas och att det intraokulära trycket är välkontrollerat och att patienten övervakas noga med hänsyn till förändringar i det intraokulära trycket.
- Pentiro kan inducera ortostatisk hypotension. Pentiro bör därför ges med försiktighet till patienter som använder andra läkemedel som kan ge ortostatisk hypotension.
- Entakapon tillsammans med levodopa har associerats med somnolens och plötsligt uppträdande sömnatacker hos patienter med Parkinsons sjukdom och försiktighet ska därför iakttas vid bilkörning eller användning av maskiner (se avsnitt 4.7).
- I kliniska prövningar var dopaminerga biverkningar, t.ex. dyskinesi, vanligare bland patienter som fick entakapon och dopaminagonister (såsom bromokriptin), selegilin eller amantadin, jämfört med de som erhöll placebo med denna kombination. Doseringen av andra läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom kan behöva justeras när Pentiro-behandling inleds hos en patient som inte behandlas med entakapon.
- Rabdomyolys, sekundärt efter svåra dyskinesier eller neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) har vid enstaka tillfällen observerats hos patienter med Parkinsons sjukdom. Därför bör abrupt dosreducering eller utsättning av levodopa övervakas noga, särskilt hos patienter som också använder neuroleptika. NMS, inklusive rabdomyolys och hypertermi kännetecknas av motoriska symtom (rigiditet, myokloni, tremor), förändringar av mental status (t.ex. agitation, förvirring, koma), hypertermi, autonom dysfunktion (takykardi, instabilt blodtryck) och förhöjt serumkreatininfosfokinas. I individuella fall förekommer endast en del av dessa symtom och/eller fynd. Tidig diagnos är viktig för lämplig behandling av NMS. Ett syndrom som liknar NMS inkluderande rigiditet, förhöjd kroppstemperatur, mentala förändringar och förhöjt serumkreatininfosfokinas har rapporterats vid abrupt utsättning av läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom. Varken NMS eller rabdomyolys har rapporterats i samband med entakaponbehandling i kontrollerade prövningar med abrupt utsättning av entakapon. Sedan marknadsintroduktionen av entakapon har enskilda fall av NMS rapporterats, speciellt efter abrupt reduktion eller utsättning av entakapon och andra samtida dopaminerga läkemedel. Då det anses motiverat, bör byte från Pentiro till levodopa och DDC-hämmare utan entakapon, eller annan dopaminerg behandling, ske långsamt och en höjning av levodopadosen kan bli nödvändig.
- Vid behov av generell anestesi kan behandlingen med Pentiro fortsätta så länge patienten får inta vätska och läkemedel peroralt. Om behandlingen måste stoppas tillfälligt, kan Pentiro behandlingen återupptas med samma dagliga dos som tidigare så snart perorala läkemedel kan tas.
- Periodisk utvärdering av leverfunktion, blodbildning, kardiovaskulära funktioner och njurfunktion rekommenderas vid längre tids behandling med Pentiro.
- För patienter med diarré rekommenderas uppföljning av vikt för att undvika en potentiellt kraftig viktnedgång. Långvarig eller ihållande diarré som uppkommer under användning av entakapon kan vara ett tecken på kolit. Vid långvarig eller ihållande diarré ska läkemedlet sättas ut och lämplig medicinsk behandling och utredning övervägas.
- Patienter bör regelbundet monitoreras för utvecklingen av impuls kontrollstörningar. Patienter och omhändertagare ska göras uppmärksamma på att beteendesymtom på impuls kontrollstörningar inklusive patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande eller köpande, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter behandlade med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar som innehåller levodopa inklusive Pentiro. Översyn av behandlingen rekommenderas om sådana symtom uppstår.
- Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendesjukdom som leder till en överdriven användning av läkemedlet hos vissa patienter som behandlas med karbidopa/levodopa. Innan

behandling påbörjas ska patienter och vårdgivare varnas för den potentiella risken att utveckla DDS (se även avsnitt 4.8).

- För patienter som upplever progressiv anorexi, asteni och viktnedgång inom en relativt kort tid bör det övervägas att utföra en medicinsk utvärdering inklusive undersökning av leverfunktionen.
- Levodopa/karbidopa kan förorsaka falskt positiva resultat när teststickor används för kontroll av ketoner i urinen, denna reaktion ändras inte när man kokar urinprovet. Användning av glukosoxidasmetoder kan ge falskt negativa resultat för glykosuri.

#### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

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

#### *Andra läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom:*

Hittills finns inga indikationer på interaktioner som skulle kunna hindra samtidig användning av standardläkemedel vid behandling av Parkinsons sjukdom och Pentiro. Höga doser av entakapon kan påverka absorptionen av karbidopa. Inga interaktioner har dock observerats vid den rekommenderade doseringen (200 mg entakapon upp till 10 gånger dagligen). Inga interaktioner observerades mellan entakapon och selegilin vid studier med upprepad tillförsel till parkinsonpatienter som behandlades med levodopa/DDC-hämmare. När Pentiro används med selegilin bör den dagliga selegilindosen inte överskrida 10 mg.

Försiktighet bör iaktas när följande läkemedel administreras samtidigt med levodopabehandling.

#### *Antihypertensiva:*

Symtomatisk postural hypotoni kan inträffa när patienter som redan behandlas med antihypertensiva läkemedel får levodopa som tillägg. Dosjustering av det antihypertensiva läkemedlet kan behövas.

#### *Antidepressiva:*

Reaktioner såsom hypertoni och dyskinesi har i sällsynta fall rapporterats vid samtidig användning av tricykliskt antidepressiva läkemedel och levodopa/karbidopa. I enkeldosstudier med friska frivilliga iaktogs inga farmakodynamiska interaktioner mellan entakapon och imipramin eller mellan entakapon och moklobemid. Ett signifikant antal patienter med Parkinsons sjukdom har behandlats med kombinationen levodopa, karbidopa och entakapon tillsammans med åtskilliga aktiva läkemedel, inkluderande MAO-A-hämmare, tricykliskt antidepressiva, noradrenalinåterupptagshämmare såsom desipramin, maprotilin och venlafaxin och läkemedel som metaboliseras av katekol-O-metyltransferas (COMT) (t.ex. föreningar med katekolstruktur, paroxetin). Inga farmakodynamiska interaktioner har observerats. Försiktighet bör emellertid iaktas när dessa läkemedel används samtidigt med Pentiro (se avsnitt 4.3 och avsnitt 4.4).

#### *Andra aktiva substanser:*

Dopaminreceptorantagonister (t.ex. vissa antipsykotika och antiemetika), fenytoin och papaverin kan reducera den terapeutiska effekten av levodopa. Patienter som tar dessa läkemedel tillsammans med Pentiro bör observeras noga beträffande förlust av terapeutiskt svar.

På grund av entakapons affinitet till cytokrom P450 2C9 *in vitro* (se avsnitt 5.2), kan Pentiro eventuellt påverka läkemedel vars metabolism är beroende av detta isoenzym, såsom S-warfarin. I en interaktionsstudie med friska frivilliga, förändrade dock entakapon inte plasmanivåerna av S-warfarin, medan AUC för R-warfarin ökade i genomsnitt med 18 % (konfidensintervall<sub>90</sub> 11-26%). INR-värdena ökade i genomsnitt med 13 % (konfidensintervall<sub>90</sub> 6-19 %). Kontroll av INR rekommenderas därför då behandling med Pentiro inleds hos patienter som får warfarin.

#### *Andra former av interaktioner:*

Då levodopa konkurrerar med vissa aminosyror kan absorptionen av Pentiro försämrans hos patienter med högpoteindiet.

Levodopa och entakapon kan kelatbinda järn i magtarmkanalen. Därför bör Pentiro och järnpreparat tas med minst 2-3 timmars mellanrum (se avsnitt 4.8).

#### *In vitro-data:*

Entakapon binds till humanalbumins bindningsställe II, som även binder flera andra läkemedel, såsom diazepam och ibuprofen. Enligt in vitro-studier förväntas ingen signifikant undanträngning ske vid terapeutiska koncentrationer av dessa läkemedel. Följaktligen finns det idag inga indikationer på sådana interaktioner.

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

### Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av levodopa/karbidopa/entakapon-kombinationen till gravida kvinnor. Djurstudier på de enskilda föreningarna har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Potentiell risk för människa är okänd. Pentiro bör inte ges under graviditet om inte fördelarna för modern överväger eventuella risker för fostret.

### Amning

Levodopa utsöndras i bröstmjolk hos människa. Det har visats att laktationen hämmas under levodopabehandling. Karbidopa och entakapon utsöndrades i mjölk hos djur, men det är inte känt om de utsöndras i bröstmjolk hos människa. Säkerheten beträffande levodopa, karbidopa eller entakapon är inte känd hos barn. Amning bör undvikas vid behandling med Pentiro.

### Fertilitet

I prekliniska studier med enbart entakapon, karbidopa eller levodopa sågs inga biverkningar med avseende på fertilitet. Fertilitetsstudier på djur har inte utförts med kombinationen entakapon, levodopa och karbidopa.

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

Pentiro kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Levodopa, karbidopa och entakapon kan tillsammans orsaka yrsel och symtomatisk ortostatism. Försiktighet bör iaktas vid bilkörning eller användning av maskiner.

Patienter som behandlas med Pentiro och uppvisar somnolens 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 sådana återkommande episoder har upphört (se avsnitt 4.4).

## **4.8 Biverkningar**

### **a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen**

De vanligaste rapporterade biverkningarna med Pentiro är dyskinesier som drabbar cirka 19 % av patienterna; gastrointestinala symtom inklusive illamående och diarré förekom hos ca 15 % respektive 12 % av patienterna, smärta i muskler och bindväv förekommer hos cirka 12 % av patienter, och ofarlig rödbrun missfärgning av urinen (kromaturi) förekommer hos cirka 10 % av patienterna. Allvarliga händelser för gastrointestinal blödning (mindre vanliga) och angioödem (sällsynt) har identifierats från kliniska prövningar med Pentiro eller entakapon i kombination med levodopa/ DDChämmare. Allvarlig hepatit med huvudsakligen kolestatiska drag, rbdomyolys och neuroleptiskt malignt syndrom kan förekomma med Pentiro trots att inget fall har identifierats från kliniska prövningar.

### **b. Lista med biverkningar i tabellform**

Följande biverkningar, angivna i tabell 1, har sammanställts både från poolade data från elva dubbelblinda kliniska prövningar bestående av 3230 patienter (1810 behandlas med levodopa/ karbidopa/ entakapon eller entakapon i kombination med levodopa/ DDC-hämmare, och 1420 behandlades med placebo i kombination med levodopa/ DDC-hämmare eller kabergolin i kombination med levodopa / DDChämmare), och från data erhållet efter marknadsföringsgodkännande sedan entakapon i kombination tillsammans med levodopa/ DDC-hämmare introducerades till marknaden.

Biverkningarna är ordnade under rubriker efter frekvens, med de mest frekventa först, enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1.** Biverkningar

### **Infektioner och infestationer**

Mycket vanliga: Urinvägsinfektion

### **Blodet och lymfsystemet**

Vanliga: Anemi

Mindre vanliga: Trombocytopeni

### **Metabolism och nutrition**

Vanliga: Viktminskning \*, minskad aptit \*

### **Psykiska störningar**

Vanliga: Depression, hallucinationer, förvirringstillstånd \*, onormala drömmar \*, ångest, sömnlöshet

Mindre vanliga: Psykos, agitation \*

Ingen känd frekvens: Självmordsbeteenden, dopaminergt dysregleringssyndrom

### **Centrala och perifera nervsystemet**

Mycket vanliga: Dyskinesi \*

Vanliga: Parkinsonism förvärras (t.ex. bradykinesi) \*, tremor, om och stänga av fenomen, dystoni, psykisk försämring (t.ex. minne, demens), sömnhet, yrsel \*, huvudvärk

Ingen känd frekvens: Malignt neuroleptikasyndrom \*

### **Ögon**

Vanliga: Dimsyn

### **Hjärtat**

Vanliga: Ischemisk hjärtsjukdom, andra än hjärtinfarkt (t.ex. angina pectoris) \*\*, oregelbunden hjärtrytm

Mindre vanliga: Hjärtinfarkt \*\*

### **Blodkärl**

Vanliga: Ortostatisk hypotension, hypertension

Mindre vanliga: Gastrointestinal blödning

### **Andningsvägar, bröstorg och mediastinum**

Vanliga: Dyspné

### **Magtarmkanalen**

Mycket vanliga: Diarré \*, illamående \*

Vanliga: Förstoppning \*, kräkningar \*, dyspepsi, buksmärta och obehag \*, muntorrhet \*

Mindre vanliga: Kolit \*, dysfagi

### **Lever och gallvägar**

Mindre vanliga: Onormal leverfunktion \*

Ingen känd frekvens: Hepatit med i huvudsak kolestatiska funktioner (se avsnitt 4.4) \*

### **Hud och subkutan vävnad**

Vanliga:	Utslag *, hyperhidros
Mindre vanliga:	Missfärgningar än urin (t.ex. hud, naglar, hår, svett) *
Sällsynta:	Angioödem
Ingen känd frekvens:	Urtikaria *

### **Muskuloskeletala systemet och bindväv**

Mycket vanliga:	Muskler, muskler och bindväv smärta *
Vanliga:	Muskelkramper, artralgi
Ingen känd frekvens:	Rabdomyolys *

### **Njurar och urinvägar**

Mycket vanliga:	Kromaturi *
Mindre vanliga:	Urinretention

### **Allmänna symtom och/ eller symtom**

Vanliga:	Bröstmärta, perifert ödem, fall, gånggrubbning, asteni, bröstsmärtor trötthet
Mindre vanliga:	Sjukdomskänsla

\* Biverkningar som hänför sig huvudsakligen till entakapon eller oftare (av frekvensen skillnad på minst 1 % i de kliniska prövningarna) med entakapon än levodopa/ DDC-hämmare ensam. Se avsnitt c.

\*\* Incidensen av hjärtinfarkt och andra händelser av ischemiska hjärtsjukdomar (0,43 % och 1,54 % respektive) härrör från en analys av 13 dubbel-blinda studier på 2 082 patienter med "end-of-dose motoriska fluktuationer som fick entakapon.

### **c. Beskrivning av utvalda biverkningar**

Biverkningar som främst hänför sig till entakapon eller är vanligare med entakapon än levodopa/ DDC-hämmare ensam är markerade med en asterisk i tabell 1, avsnitt 4.8b. Vissa av dessa biverkningar är relaterade till ökad dopaminerg aktivitet (t.ex. dyskinesi, illamående och kräkningar) och uppträder vanligtvis i början av behandlingen. Minskning av levodopadosen minskar svårighetsgrad och frekvens av dessa dopaminerga reaktioner. Få biverkningar är kända för att direkt hänföras till den aktiva substansen entakapon inklusive diarré och rödbrun missfärgning av urinen. Entakapon kan i vissa fall även orsaka missfärgning av t.ex. hud, naglar, hår och svett. Andra biverkningar med en asterisk i tabell 1, i avsnitt 4.8b baseras antingen på att de är mer frekvent förekommande (av frekvensen skillnad på minst 1 %) i de kliniska prövningarna med entakapon än levodopa/ DDCI ensamt eller enskilda säkerheterapporter som mottagits efter introduktion av entakapon på marknaden.

Krampanfall har förekommit i enstaka fall vid behandling med levodopa/ karbidopa, ett orsakssamband med levodopa/ karbidopa-behandling har emellertid inte fastställts.

Impulskontrollstörningar: Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande eller köpande, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter behandlade med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar som innehåller levodopa inklusive Pentiro (se avsnitt 4.4).

Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendesjukdom som ses hos vissa patienter vilka behandlas med karbidopa/levodopa. Berörda patienter uppvisar ett mönster av dopaminergt läkemedelsmissbruk med doser högre än det som krävs för att kontrollera motoriska symptom, vilket i vissa fall kan resultera i svåra dyskinesier (se även avsnitt 4.4).

Entakapon tillsammans med levodopa har associerats med enskilda fall av uttalad somnolens dagtid och plötsliga sömnattacker.

### **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 (se detaljer nedan):

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Data efter marknadsintroduktionen inkluderar enstaka fall av överdosering där den högsta rapporterade dagsdosen levodopa och entakapon har varit minst 10 000 mg respektive 40 000 mg. Akuta symtom och tecken i dessa fall inkluderade agitation, förvirring, koma, bradykardi, ventrikulär takykardi, Cheyne-Stokes andning, missfärgning av hud, tunga och konjunktiva samt missfärgad urin.

Behandling av akut överdosering med Pentiro är densamma som för akut överdos med levodopa. Pyridoxin kan emellertid inte motverka effekterna av Pentiro. Sjukhusvård förordas och generella åtgärder ska utföras med omedelbar ventrikeltömning och upprepad kolbehandling en tid. Detta kan framför allt öka eliminationen av entakapon genom att reducera dess upptag/ återupptag från magtarmkanalen. Tillräcklig respiratorisk, cirkulatorisk och renal funktion bör övervakas noga och lämpliga stödåtgärder ges. EKG-övervakning bör ske och patienten bör följas noggrant för eventuell utveckling av arytmi. Behandling med antiarytmiläkemedel bör ges vid behov. Möjligheten att patienten har tagit ytterligare andra läkemedel förutom Pentiro bör beaktas. Värdet av dialysbehandling vid överdosering är inte känt.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid parkinsonism, dopa, inklusive kombinationer med dekarboxylshämmare, ATC-kod: N04B A03

Enligt nuvarande kunskap är symtomen vid Parkinsons sjukdom relaterade till brist på dopamin i corpus striatum. Dopamin passerar inte blod-hjärnbarriären. Levodopa, som är prodrug till dopamin, passerar blod-hjärnbarriären och lindrar sjukdomssymtomen. Då levodopa till största delen metaboliseras perifert när därför bara en liten del av den givna dosen det centrala nervsystemet når levodopa ges utan metaboliska enzyminhämmare.

Karbidopa och benserazid är perifera DDC-hämmare, vilka reducerar den perifera metabolismen av levodopa till dopamin och följaktligen blir mer levodopa tillgängligt för hjärnan. När dekarboxyleringen av levodopa reduceras av den samtidiga administreringen av DDC-hämmare, kan en lägre dos av levodopa ges och frekvensen av biverkningar som t.ex. illamående reduceras.

Med hämning av dekarboxylas med en DDC-hämmare blir katekol-O-metyltransferas (COMT) perifer huvudmetaboliseringsväg för levodopa. COMT katalyserar omvandlingen av levodopa till 3-O-metyldopa (3-OMD), en potentiellt skadlig metabolit av levodopa. Entakapon är en reversibel, specifik och huvudsakligen perifert verkande COMT-hämmare som är framtagen för samtidig administrering med levodopapreparat. Entakapon reducerar clearance av levodopa från blodet och detta leder till en ökning av ytan under kurvan (AUC) i den farmakokinetiska profilen för levodopa. Därigenom förstärks och förlängs det kliniska svaret av varje levodopados.

Den terapeutiska effekten av levodopa/ karbidopa/ entakapon är visad i två dubbelblinda fas III-studier där 376 patienter med Parkinsons sjukdom och motoriska end-of-dose-fluktuationer behandlades antingen med entakapon eller placebo till varje dos av levodopa/DDC-hämmare. Patienterna noterade i dagböcker daglig "ontid" med eller utan entakapon. I den första studien ökade entakapon genomsnittlig daglig "on-tid" med 1 timme och 20 minuter (konfidensintervall<sub>95</sub> % 45 minuter, 1 timme 56 minuter) från baslinjen. Detta

motsvarade en 8,3 %-ig ökning i andelen daglig ”on-tid”. Motsvarande reduktion i daglig ”off-tid” var 24 % i entakapongruppen och 0 % i placebogruppen. I den andra studien, ökade den genomsnittliga andelen ”on-tid” med 4,5 % (konfidensintervall<sub>0,5%</sub> 0,93 %, 7,97 %) från baslinjen. Detta kan överföras till en genomsnittlig ökning av 35 minuter i daglig ”on-tid”. Motsvarande daglig ”off-tid” reducerades med 18 % med entakapon och med 5 % med placebo. Eftersom effekterna av levodopa/ karbidopa/ entakapon tabletter är ekvivalent med entakapon 200 mg tabletter administrerade samtidigt med kommersiellt tillgängliga standardformulerade karbidopa/levodopa-preparat i motsvarande doser, kan dessa resultat också användas för att beskriva effekten av levodopa/ karbidopa/ entakapon.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Allmänna egenskaper hos den aktiva substansen

#### *Absorption/distribution:*

Det föreligger påtagliga inter- och intraindividella variationer i absorption av levodopa, karbidopa och entakapon. Både levodopa och entakapon absorberas och elimineras snabbt. Karbidopa absorberas och elimineras något långsammare jämfört med levodopa. Biotillgängligheten för levodopa är 15-33 %, för karbidopa 40-70 % och för entakapon 35 % efter en 200 mg peroral dos, när de ges var för sig utan de två andra substanserna. Måltider rika på stora neutrala aminosyror kan fördröja och reducera absorptionen av levodopa. Föda påverkar inte absorptionen av entakapon signifikant. Distributionsvolymerna för både levodopa ( $V_d$  0,36–1,6 l/kg) och entakapon ( $V_{d,ss}$  0,27 l/kg) är relativt små. För karbidopa finns inga tillgängliga data.

Levodopa är bara i liten grad, cirka 10-30 %, bundet till plasmaproteiner, karbidopa är bundet cirka 36 %, medan entakapon i hög grad är bundet till plasmaproteiner (cirka 98 %) främst albumin. Vid terapeutiska koncentrationer tränger inte entakapon bort andra höggradigt proteinbundna läkemedel (t.ex. warfarin, salicylsyra, fenybutazon eller diazepam) från bindingsställena. Entakapon trängs heller inte i någon signifikant grad bort av något av dessa läkemedel vid terapeutiska eller högre koncentrationer.

#### *Biotransformering och elimination:*

Levodopa metaboliseras i hög grad till olika metaboliter, där dekarboxylering med dopadekarboxylas (DDC) och O-metylering med katekol-O-metyltransferas (COMT) är de viktigaste metaboliseringsvägarna.

Karbidopa metaboliseras till två huvudmetaboliter vilka utsöndras i urinen som glukuronider och okonjugerade föreningar. Oförändrad karbidopa utgör 30 % av den totala utsöndringen i urinen.

Entakapon metaboliseras nästan fullständigt före utsöndring via urinen (10-20 %) och via galla/faeces (80-90 %). Huvudmetabolismvägen är glukuronidering av entakapon och dess aktiva metabolit, cisisomeren, som utgör cirka 5 % av totala plasmamängden.

Totala clearance för levodopa ligger i området 0,55–1,38 l/kg/tim och för entakapon i området 0,70 l/kg/tim. Halveringstiden för eliminering ( $t_{1/2}$ ) är 0,6–1,3 timmar för levodopa, 2-3 timmar för karbidopa och 0,4–0,7 timmar för entakapon, när de ges var för sig.

P.g.a. korta eliminationshalveringstider, uppstår ingen verklig ackumulering av levodopa eller entakapon vid upprepad administrering.

Data från *in vitro*-studier med humana levermikrosombredningar indikerar att entakapon hämmar cytokrom P450 2C9 (IC<sub>50</sub>~4 µM). Entakapon visade låg eller ingen hämning av andra typer av P450- isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A och CYP2C19), se avsnitt 4.5.

### Egenskaper hos patienter

#### *Äldre:*

Absorptionen av levodopa, när det administreras utan karbidopa och entakapon, är större och eliminationen långsammare hos äldre än yngre individer. Emellertid är absorptionen av levodopa lika för äldre och yngre när levodopa kombineras med karbidopa, men AUC är fortfarande 1,5 gånger större hos de äldre p.g.a.

reducerad DDC-aktivitet och lägre clearance vid åldrandet. Det är ingen signifikant skillnad i AUC för karbidopa eller entakapon mellan yngre (45–64 år) och äldre individer (65–75 år).

#### *Kön:*

Levodopas biotillgänglighet är signifikant högre hos kvinnor än hos män. I farmakokinetiska studier med levodopa/ karbidopa/ entakapon var levodopas biotillgänglighet högre för kvinnor än för män, huvudsakligen beroende på skillnaden i kroppsvikt, medan det inte var några könsskillnader för karbidopa och entakapon.

#### *Nedsatt leverfunktion:*

Entakapons metabolism är långsammare hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B), vilket medför förhöjd plasmakoncentration av entakapon i både absorptions- och elimineringsfaserna (se avsnitt 4.2 och 4.3). Inga särskilda farmakokinetiska studier finns rapporterade för karbidopa och levodopa beträffande patienter med nedsatt leverfunktion, men det är tillrådligt att Pentiro bör ges med försiktighet till patienter med mild eller måttligt nedsatt leverfunktion.

#### *Nedsatt njurfunktion:*

Nedsatt njurfunktion påverkar inte entakapons farmakokinetik. Inga särskilda farmakokinetiska studier finns rapporterade för levodopa och karbidopa hos patienter med nedsatt njurfunktion. Ett längre doseringsintervall med Pentiro bör emellertid övervägas för patienter som genomgår dialysbehandling (se avsnitt 4.2).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska studier på levodopa, karbidopa och entakapon testade ensamma eller i kombination tyder inte på några särskilda risker för människa, baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxiska effekter vid upprepad dosering, genotoxicitet och karcinogenicitet. I toxicitetsstudier med upprepad dosering av entakapon har anemi observerats, förmodligen beroende på entakapons förmåga att kelatbinda järn. Beträffande reproduktionstoxicitet av entakapon har minskad fostervikt och en något fördröjd skelettutveckling observerats hos kaniner vid systemexponering inom det terapeutiska intervallet. Både levodopa och kombinationen karbidopa och levodopa har orsakat visceral- och skelettdeformationer hos kaniner.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna:*

Kroskarmellosnatrium  
Hydroxipropylcellulosa  
Trehalosdihydrat  
Cellulosa, pulveriserad  
Natriumsulfat, vattenfritt  
Mikrokristallin cellulosa  
Magnesiumstearat

#### *Filmdragering:*

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserat  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Makrogol  
Röd järnoxid (E172)  
Lecitin (soja) (E322)  
Gul järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.



### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE-burk försluten med folie och med PP skruvlock.

Förpackningsstorlekar:

Pentiro 50 mg/12,5 mg/200 mg och Pentiro 175 mg/43,75 mg/200 mg: 30, 100 och 200 filmdragerade tabletter.

Pentiro 100 mg/25 mg/200 mg och Pentiro 150 mg/37,5 mg/200 mg och Pentiro 200 mg/50 mg/200 mg filmdragerade tabletter:

30, 100, 130 och 200 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pentiro 50 mg/12,5 mg/200 mg: 31889

Pentiro 100 mg/25 mg/200 mg: 31890

Pentiro 150 mg/37,5 mg/200 mg: 31891

Pentiro 175 mg/43,75 mg/200 mg: 31892

Pentiro 200 mg/50 mg/200 mg: 31893

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

Datum för det första godkännandet: 01.10.2014

Datum för den senaste förnyelsen: 06.08.2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.07.2023