

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord 50 mg/12,5 mg/200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord 75 mg/18,75 mg/200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord 100 mg/25 mg/200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord 125 mg/31,25 mg/200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord 150 mg/37,5 mg/200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord 200 mg/50 mg/200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg levodopaa, 12,5 mg karbidopaa ja 200 mg entakaponia.
Yksi tabletti sisältää 75 mg levodopaa, 18,75 mg karbidopaa ja 200 mg entakaponia.
Yksi tabletti sisältää 100 mg levodopaa, 25 mg karbidopaa ja 200 mg entakaponia.
Yksi tabletti sisältää 125 mg levodopaa, 31,25 mg karbidopaa ja 200 mg entakaponia.
Yksi tabletti sisältää 150 mg levodopaa, 37,5 mg karbidopaa ja 200 mg entakaponia.
Yksi tabletti sisältää 200 mg levodopaa, 50 mg karbidopaa ja 200 mg entakaponia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

50 mg/12,5 mg/200 mg: vaaleanruskea tai harmaanpunainen, pyöreä, halkaisijaltaan noin 11,3 mm, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkintä ”50” ja jonka toinen puoli on kuvioton.

75 mg/18,75 mg/200 mg: vaaleanruskea tai hennon vaaleanpunainen, soikea, pituudeltaan noin 15,2 mm ja leveydeltään noin 7,2 mm kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkintä ”75” ja jonka toinen puoli on kuvioton.

100 mg/25 mg/200 mg: vaaleanruskea tai harmaanpunainen, soikea, pituudeltaan noin 16,7 mm ja leveydeltään noin 7,7 mm kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkintä ”100” ja jonka toinen puoli on kuvioton.

125 mg/31,25 mg/200 mg: vaaleanruskea tai hennon vaaleanpunainen, pitkänomaisen soikea, pituudeltaan noin 15,2 mm ja leveydeltään noin 9,7 mm kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkintä ”125” ja jonka toinen puoli on kuvioton.

150 mg/37,5 mg/200 mg: vaaleanruskea tai harmaanpunainen, pitkänomaisen soikea, pituudeltaan noin 16,2 mm ja leveydeltään noin 10,2 mm kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkintä ”150” ja jonka toinen puoli on kuvioton.

200 mg/50 mg/200 mg: tumma ruskeanpunainen, soikea, pituudeltaan noin 19,15 mm ja leveydeltään noin 9,05 mm kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkintä ”200” ja jonka toinen puoli on kuvioton.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tabletteja käytetään Parkinsonin tautia sairastaville aikuisille potilaille, joiden annosvaikutuksen lopussa esiintyviä motorisia tilanvaihteluita ei ole saatu vakautettua levodopa/dopadekarboksylaasista (DDC) -hoidolla.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaalle optimaalinen levodopan päiväannos tulee hakea annosta huolellisesti titraten. Päivittäinen annos olisi mielellään optimoitava valitsemalla yksi kuudesta saatavilla olevasta tablettivahvuudesta (50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg tai 200 mg/50 mg/200 mg levodopa/karbidopa/entakaponi).

Potilasta tulee neuvoa ottamaan vain yksi Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tabletti kunakin annoskertana. Potilailla, jotka saavat vähemmän kuin 70–100 mg karbidopaa vuorokaudessa, esiintyy herkemmin pahoinvointia ja oksentelua. Kokemukset yli 200 mg:n päiväannoksista karbidopaa ovat rajallisia ja korkein suositeltu entakaponin päiväannos on 2 000 mg, joten korkein vuorokausiannos on 10 tablettia Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -valmisteen vahvuuksille 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg ja 150 mg/37,5 mg/200 mg. Kymmenen Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord 150 mg/37,5 mg/200 mg -tablettia vastaa 375 mg:aa karbidopaa vuorokaudessa. Tämän päivittäisen karbidopa-annoksen mukaisesti Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord 200 mg/50 mg/200 mg -tablettien korkein suositeltu vuorokausiannos on 7 tablettia.

Yleisesti ottaen Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord on tarkoitettu käytettäväksi potilaille, joita jo hoidetaan Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tabletteja vastaavilla annosvahvuuksilla tavanomaista levodopa/DDC-estäjä -valmistetta ja entakaponia.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoidon aloittaminen potilaalle, jota jo hoidetaan levodopa/DDC-estäjä-valmisteilla (karbidopa tai benseratsidi) ja entakaponi-tableteilla

a. Potilas voidaan siirtää suoraan Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoidolle, jos häntä jo hoidetaan entakaponilla ja tavanomaisella levodopa/karbidopa -valmisteella käyttäen annoksia, jotka vastaavat Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -valmisteen tablettivahvuuksia. Esimerkiksi potilas, joka ottaa neljä kertaa päivässä yhden 50 mg/12,5 mg:n levodopa/karbidopa-tabletin ja samanaikaisesti sen kanssa yhden 200 mg:n entakaponi-tabletin, voi ottaa neljä kertaa päivässä yhden 50 mg/12,5 mg/200 mg:n Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tabletin aiempien levodopa/karbidopa- ja entakaponi-tablettiensa sijasta.

b. Aloitettaessa Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoitoa potilaalle, jota jo hoidetaan entakaponilla ja levodopa/karbidopa -valmisteella käyttäen annoksia, jotka eivät vastaa Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -valmisteen tablettivahvuutta 50 mg/12,5 mg/200 mg (tai 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg tai 200 mg/50 mg/200 mg), tulee potilaan Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -annostelu titrata huolellisesti optimaalisen kliinisen vasteen saavuttamiseksi. Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoidon alussa haetaan sellainen levodopan vuorokausiannos, joka vastaa mahdollisimman hyvin potilaan aiemmin käyttämää levodopan vuorokausiannosta.

c. Aloitettaessa Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoitoa potilaalle, jota jo hoidetaan entakaponilla ja tavanomaisella levodopa/benseratsidi-valmisteella, levodopa/benseratsidi-hoito tulisi keskeyttää edellisenä iltana ja aloittaa hoito Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tableteilla seuraavana aamuna. Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -valmisteen aloitusannoksen tulisi sisältää saman verran tai vähän (5–10 %) aiempaa enemmän levodopaa.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoidon aloittaminen potilaalle, jota ei vielä hoideta entakaponilla

Entakaponihoidon aloittamista nykyistä hoitoa vastaavalla Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -annoksella voidaan harkita joillekin Parkinsonin tautia sairastaville potilaille, joiden annosvaikutuksen lopussa esiintyviä motorisia tilanvaihteluita ei ole saatu vakautettua tavanomaisilla levodopaa ja DDC-estäjää sisältävillä valmisteilla. Entakaponihoidon aloittamista suoraan

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tableteilla ei kuitenkaan suositella, mikäli potilaalla esiintyy dyskinesioita tai hänen päivittäinen levodopa-annoksensa ylittää 800 mg. Tällaiselle potilaalle entakaponihoito on hyvä aloittaa erillisillä entakaponitableteilla, muuttaa tarvittaessa levodopa-annostelua ja siirtyä Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoitoon vasta sopivan annostelun löydyttyä.

Entakaponi lisää levodopan vaikutuksia. Tämän vuoksi erityisesti potilailla, joilla esiintyy dyskinesioita, voi olla tarpeen vähentää levodopa-annosta 10–30 % Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoidon ensimmäisinä päivinä tai viikkoina. Levodopan vuorokausiannosta voidaan vähentää potilaan kliinisen vasteen mukaisesti pidentämällä annosväliä ja/tai pienentämällä levodopan annosta.

Annosmuutokset hoidon aikana

Kun potilas tarvitsee enemmän levodopaa, tulee harkita joko Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tablettien annosvälin lyhentämistä ja/tai vaihtoehtoisten vahvuuksien käyttöä annossuositusten puitteissa.

Kun potilas tarvitsee vähemmän levodopaa, Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoidon vuorokausiannosta tulisi alentaa, joko pidentämällä annosväliä tai käyttäen pienempää vahvuutta.

Jos Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tablettien rinnalla käytetään samanaikaisesti muita levodopavalmisteita, on noudatettava suosituksia korkeimmista sallituista vuorokausiannoksista.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoidon lopettaminen: Jos Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoito (levodopa/karbidopa/entakaponi) lopetetaan ja potilas siirretään levodopa/DDC-estäjä-hoidolle, johon ei kuulu entakaponia, on välttämätöntä hakea uudestaan potilaalle sopiva muiden Parkinson-lääkkeiden ja erityisesti levodopan annostaso, jotta Parkinsonin taudin oireet pysyvät hallinnassa.

Pediatriset potilaat: Levodopa/karbidopa/entakaponi -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat: Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoidon annossuositukset ovat iäkkäille potilaille samat kuin muillekin potilaille.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta: On suositeltavaa, että Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -valmistetta annetaan varovasti potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Annoksen pienentäminen voi olla aiheellista (ks. kohta 5.2). Vaikea maksan vajaatoiminta, ks. kohta 4.3.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta entakaponin farmakokinetiikkaan. Erityisiä tutkimuksia levodopan ja karbidopan farmakokinetikasta munuaisten vajaatoimintapotilaille ei ole raportoitu. Sen vuoksi Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien potilaat, jotka saavat dialyysihoitoa (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Tabletti otetaan suun kautta ja voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman (ks. kohta 5.2). Yksi tabletti sisältää yhden hoitoannoksen, ja tabletti on otettava kokonaisena.

4.3. Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Ahdaskulmaglaukooma.
- Feokromosytooma.

- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tablettien yhteiskäyttö epäselektiivisten monoamiinioksidaasijien (MAO-A ja MAO-B) kanssa (esim. feneltsiini ja tranylkypromiini).
- Yhteiskäyttö selektiivisten MAO-A-estäjien ja selektiivisten MAO-B-estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).
- Aiempi maligni neuroleptioireyhtymä (MNS) ja/tai ei-traumaattinen rabdomyolyysi.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

- Lääkkeiden aiheuttamien ekstrapyramidaalireaktioiden hoitoa Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tableteilla ei suositella.
- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -valmistetta on annettava varoen potilaalle, jolla on iskeeminen sydänsairaus, vaikea kardiovaskulaarinen sairaus tai keuhkosairaus, bronkiaaliastma, munuaissairaus tai endokrinologinen sairaus tai jolla on aiemmin ollut mahahaavatauti tai kouristuksia.
- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoitoa aloitettassa ja erityisesti annoksen titrausvaiheessa on potilaan sydämen toimintaa seurattava huolella, mikäli potilas on sairastanut sydäninfarktin ja hänellä esiintyy eteis- tai kammioperäisiä rytmihäiriöitä.
- Kaikkien Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tableteilla hoidettavien potilaiden psyykkistä tilaa on seurattava huolellisesti, jotta havaitaan mahdolliset psyykkisen tilan muutokset, kuten itsetuhoisia piirteitä omaavan depression kehittyminen tai muun vakavasti epäsosiaalisen käyttäytymisen puhkeaminen. Aikaisemmin psykoosia sairastaneita tai parhailaan psykoosia sairastavia potilaita on hoidettava varoen.
- Dopamiinireseptoreita salpaavia antipsykootteja, erityisesti D₂-reseptoriantagonisteja, on käytettävä varoen Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tablettien kanssa. Potilasta on seurattava huolellisesti, jotta havaitaan mahdollinen Parkinson-lääkehoidon vaikutusten heikkeneminen ja sairauden oireiden paheneminen.
- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -valmistetta voidaan käyttää varoen potilaalle, jolla on krooninen avokulmaglaukooma, mikäli hänen silmänpaineensa on hyvin hallinnassa. Silmänpainetta seurataan huolellisesti hoidon aikana muutosten havaitsemiseksi.
- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota. Sen vuoksi Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -valmistetta on annettava varoen potilaalle, joka käyttää myös 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 ajattaessa tai käytettäessä koneita ja laitteita (ks. kohta 4.7).
- Kliinisissä tutkimuksissa dopaminergisiä haittavaikutuksia, esim. dyskinesioita, esiintyi yleisemmin niillä potilailla, jotka saivat entakaponia ja dopamiiniagonisteja (kuten bromokriptiinia), selegiliiniä tai amantadiinia kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä kyseisten lääkkeiden kanssa. Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoitoa aloitettaessa on muiden Parkinsonin taudin lääkkeiden annoksia mahdollisesti muutettava, mikäli potilaalla ei ole entakaponilääkitystä.
- Rabdomyolyysia on kuvattu harvoissa tapauksissa vaikeiden dyskinesioiden tai malignin neuroleptioireyhtymän (MNS) seurauksena potilailla, joilla on Parkinsonin tauti. Potilaan tilaa on sen vuoksi seurattava huolellisesti, mikäli Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -annosta pienennetään äkillisesti tai hoito lopetetaan, varsinkin jos potilas on myös neuroleptihoidolla. MNS-oireyhtymään kuuluu rabdomyolyysi ja hypertermia, ja tyypillisiä piirteitä ovat motoriset oireet (jäykkyys, lihasnykäykset ja vapina), psyykkisen tilan muutokset (esim. kiihtyneisyys, sekavuus ja kooma), hypertermia, autonomisen järjestelmän häiriöt (takykardia, epävakaata verenpainetta) ja kohonnut seerumin kreatiinifosfokinaasitaso. Yksittäisissä tapauksissa voi esiintyä vain osa näistä oireista ja/tai löydöksistä. 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, psyykkisen tilan muutoksia ja seerumin kreatiinifosfokinaasitason nousua. Kontrolloiduissa tutkimuksissa ei MNS:ää tai

rabdomyolyysiä ole raportoitu entakaponi-hoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä. 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 tarpeellisena korvata Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord levodopalla ja DCC-estäjällä ilman entakaponia tai muuta dopaminergistä lääkitystä, tulisi siirtyminen tehdä hitaasti ja levodopa-annoksen lisääminen voi olla välttämätöntä.

- Yleisanestesian yhteydessä Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin nesteiden ja lääkkeiden nauttiminen suun kautta on sallittua. Jos hoito keskeytetään väliaikaisesti, normaalia vuorokausiannosta voidaan jatkaa heti, kun potilas kykenee ottamaan lääkkeitä suun kautta.
- Pitkäaikaishoidon aikana suositellaan maksan, hematopoieesin, verenkiertoelimistön ja munuaisten toiminnan tutkimista säännöllisin väliajoin.
- Ripuloivien potilaiden painon seuranta on suositeltavaa mahdollisen liiallisen painonmenetyksen estämiseksi. Pitkittynyt tai jatkuva ripuli, joka ilmaantuu entakaponi-hoidon 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 levodopaa sisältävää lääkettä, kuten Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -valmistetta. Hoidon uudelleenarviointi on suositeltavaa, jos tällaisia oireita esiintyy.
- Potilaille, jotka lyhyessä ajassa kokevat etenevää anoreksiaa, asteniaa ja painon laskua, pitäisi harkita yleistä lääkärintutkimusta, joka sisältää maksan toimintakokeet.
- Levodopa/karbidopa -valmisteet voivat aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia virtsan moniliuskakokeessa ketonurian osalta. Virtsanäytteen keittäminen ei muuta tätä reaktiota. Vääriä negatiivisia tuloksia voidaan saada käytettäessä glukosidsidaasimenetelmiä glukosurian toteamiseen.
- Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on joillakin karbidopa-levodopahoitoa 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).

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut Parkinsonin taudin lääkkeet: Tähän mennessä ei ole olemassa viitteitä siitä, että yhteisvaikutukset estäisivät Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tablettien samanaikaisen käytön muiden tavanomaisten Parkinsonin taudin hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa. Entakaponi voi suurina annoksina vaikuttaa karbidopan imeytymiseen. Annossuosituksia noudatettaessa (200 mg entakaponia korkeintaan 10 kertaa päivässä) ei yhteisvaikutuksia karbidopan kanssa kuitenkaan ole havaittu. Entakaponin ja selegiliinin yhteisvaikutuksia on tutkittu toistuvan annoksen tutkimuksissa Parkinson-potilailla, joita hoidettiin levodopalla ja DDC-estäjällä, eikä mitään yhteisvaikutuksia havaittu. Kun selegiliiniä käytetään Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tablettien kanssa, ei 10 mg:n vuorokausiannosta tulisi ylittää.

Varovaisuutta olisi noudatettava, kun annetaan seuraavia lääkeaineita samanaikaisesti levodopahoidon kanssa:

Verenpainelääkkeet: Oireista posturaalista hypotensiota voi esiintyä, kun levodopa lisätään verenpainelääkkeitä käyttävän potilaan lääkitykseen. Verenpainelääkityksen annosta voidaan mahdollisesti joutua muuttamaan.

Masennuslääkkeet: Joissakin harvinaisissa tapauksissa on samanaikaisesti käytettyjen trisyklisten antidepressanttien ja levodopa/karbidopa-lääkityksen yhteydessä raportoitu hypertensiota ja dyskinesiaa. Kerta-annostutkimuksissa terveillä vapaaehtoisilla ei ole havaittu yhteisvaikutuksia

entakaponin ja imipramiinin, eikä entakaponin ja moklobemidin välillä. Huomattavaa määrää Parkinson-potilaita on hoidettu levodopa/karbidopa/entakaponi-yhdistelmällä, yhdistettynä useisiin muihin lääkehoitoihin mukaan lukien MAO-A-estäjät, trisykliset antidepressantit, noradreliniin takaisinotonestäjät kuten desipramiini, maprotiliini ja venlafaksiini ja COMT:n kautta metaboloituvat lääkevalmisteet (esim. katekolirakenteiset yhdisteet, paroksetiini). Mitään farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei ole havaittu. On kuitenkin noudatettava varovaisuutta, kun näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tablettien kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Muut vaikuttavat aineet: Dopamiinireseptoriantagonistit (esim. jotkut antipsykootit ja antiemeetit), fenytoiini ja papaveriini voivat vähentää levodopan terapeuttista vaikutusta. Näitä lääkevalmisteita yhdessä Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tablettien kanssa käytäviä potilaita olisi tarkkailtava terapeuttisen vasteen mahdollisen alenemisen havaitsemiseksi.

Koska *in vitro* -kokeissa entakaponilla on ollut affiniteettiä sytokromi P450 2C9 -isoentsyymiin (ks. kohta 5.2), Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord voi mahdollisesti vaikuttaa niiden lääkeaineiden pitoisuuksiin, jotka metaboloituvat tämän isoentsyymien kautta, kuten S-varfariini. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutuskokeessa entakaponi ei kuitenkaan muuttanut plasman S-varfariinipitoisuuksia. R-varfariinin AUC-arvo oli keskimäärin 18 % korkeampi [CI₉₀ 11–26 %]. INR-arvot nousivat keskimäärin 13 % [CI₉₀ 6–19 %]. Sen vuoksi INR-arvojen mittaamista suositellaan, kun entakaponihoito aloitetaan potilaille, jotka saavat varfariinia.

Muut interaktiot: Koska levodopa kilpailee tiettyjen aminohappojen kanssa, voi runsasproteiininen ruokavalio heikentää Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tablettien imeytymistä.

Levodopa ja entakaponi voivat kelatoida rautaa ruoansulatuskanavassa. Siksi rautavalmisteiden nauttimisen ja Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tablettien annostelun välillä tulisi olla vähintään 2–3 tuntia (ks. kohta 4.8).

In vitro -kokeet: Entakaponi sitoutuu ihmisellä 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 lääkeaineinteraktioista toistaiseksi olekaan mitään viitteitä.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Levodopa/karbidopa/entakaponiyhdistelmän käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta näitä lääkeaineita erikseen annettaessa (ks. kohta 5.3). Mahdollinen riski ihmisille on tuntematon. Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tabletteja ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei äidin lääkkeestä saama hyöty ylitä mahdollisia sikiöön kohdistuvia riskejä.

Imetys

Levodopa erittyy äidinmaitoon. On todisteita siitä, että levodopa-hoito estää maidon erittymistä. Karbidopa ja entakaponi erittyivät maitoon eläimillä, mutta ei tiedetä erittyvätkö ne ihmisen rintamaitoon. Levodopan, karbidopan ja entakaponin turvallisuudesta lapsille ei ole tietoa. Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoidon aikana ei tule imettää.

Hedelmällisyys

Entakaponin, levodopan tai karbidopan erikseen annettuna ei ole havaittu vaikuttavan haitallisesti hedelmällisyyteen prekliinisissä tutkimuksissa. Levodopan, karbidopan ja entakaponin vaikutuksia hedelmällisyyteen yhdessä annettuna ei ole tutkittu eläimillä.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -valmisteella voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Levodopa, karbidopa ja entakaponi voivat yhdessä aiheuttaa huimauksen tunnetta ja pystyy nousemiseen liittyvää oireista verenpaineen laskua. Tämän vuoksi potilaan olisi noudatettava varovaisuutta ajaessaan tai käyttäessään koneita ja laitteita.

Potilaita, joita hoidetaan Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tableteilla 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

a. Yhteenveto haittavaikutuksista

Levodopa/karbidopa/entakaponi -valmisteen yleisimmät raportoivat haittavaikutukset ovat dyskinesiat, joita ilmenee noin 19 %:lla potilaista; ruuansulatuskanavan oireet, mukaan lukien pahoinvointi ja ripuli, noin 15 %:lla ja 12 %:lla potilaista; lihasten, luuston ja sidekudoksen kipu esiintyy noin 12 %:lla potilaista; sekä harmiton virtsan värjäytyminen punaruskeaksi (kromaturia) esiintyy noin 10 %:lla potilaista. Vakavia ruuansulatuskanavan verenvuotoja (melko harvinainen) ja angioedeemaa (harvinainen) on havaittu kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoitona on ollut levodopa/karbidopa/entakaponi tai entakaponi yhdistelmähoitona levodopan/DDC-estäjä-valmisteen kanssa. Vakavaa hepatiittia, jossa on lähinnä kolestaattisia piirteitä, rhabdomyolyyssia ja malignia neuroleptioireyhtymää voi esiintyä levodopa/karbidopa/entakaponihoidon yhteydessä, vaikka yhtään tapausta ei ole identifioitu kliinisestä tutkimusdatasta.

b. Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Oheissa esitetyt taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset on kerätty yhteen tutkimusaineistoista, joissa on yhdistetty 11 kaksoissokkoutettua kliinistä tutkimusta, käsittäen 3 230 potilasta, joista 1 810 sai levodopan, karbidopan ja entakaponin yhdistelmää tai entakaponi-hoitoa yhdistettynä levodopa/DDC-estäjävalmisteeseen ja 1 420 sai lumelääkettä yhdistettynä levodopa/DDC-estäjävalmisteeseen tai kabergoliinihoitoa yhdistettynä levodopa/DDC-estäjävalmisteeseen, sekä markkinoilletulon jälkeen kerätystä tiedosta siitä lähtien, kun entakaponi tuli markkinoille yhdistelmäkäyttöön levodopa/DDC-estäjä-valmisteen 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

Veri ja imukudos

Yleinen: Anemia
Melko Trombosytopenia
harvinainen:

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: Painon lasku*, ruokahaluttomuus*

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: Masennus, hallusinaatiot, sekavuus*, poikkeavat unet*, ahdistuneisuus, unettomuus
Melko Psykoosi, agitaatio*
harvinainen:
Tuntematon: Itsemurhakäyttäytyminen, dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä

Hermosto

Hyvin yleinen:	Dyskinesia*
Yleinen:	Parkinsonin taudin oireiden paheneminen (esim. bradykinesia)*, vapina, on- ja off-ilmiot, dystonia, psyykkiset häiriöt (esim. muistin huononeminen, dementia), uneliaisuus, huimaus*, päänsärky
Tuntematon:	Maligni neuroleptioireyhtymä*

Silmät

Yleinen:	Näön hämärtyminen
----------	-------------------

Sydän

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

Verisuonisto

Yleinen:	Ortostaattinen hypotensio, hypertensio
Melko harvinainen:	Ruansulatuskanavan verenvuoto

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruansulatuselimistö

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 tai hien)*
Harvinainen:	Angioedeema
Tuntematon:	Urtikaria*

Luusto, lihakset ja sidekudos

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

Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin yleinen:	Virtsan värjäytyminen*
Yleinen:	Virtsatieinfektio
Melko harvinainen:	Virtsaretentio

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

harvinainen:

* Haittavaikutukset, jotka pääasiallisesti johtuvat entakaponista tai ovat yleisempiä entakaponin kanssa (ero vähintään 1 % kliinisissä tutkimuksissa) kuin levodopalla/DDC-estäjällä yksinään. Ks. kohta c.

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

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Haittavaikutukset, jotka pääasiassa johtuvat entakaponista tai ovat yleisempiä entakaponilla kuin levodopa/DDC-estäjävalmisteella yksinään käytettynä, on merkitty tähdellä taulukkoon 1 kohdassa 4.8 b. Jotkin näistä haittavaikutuksista liittyvät lisääntyneeseen dopaminergiseen aktiivisuuteen (esim. dyskinesia, pahoinvointi ja oksentelu) ja esiintyvät yleisimmin hoidon alkuvaiheessa. Levodopa-annoksen pienentäminen vähentää 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 4.8 b haittavaikutusten tähdellä merkitseminen perustuu joko niiden yleisempään esiintyvyyteen kliinisissä tutkimustiedoissa entakaponin käytön yhteydessä (ero yleisyydessä vähintään 1 %) verrattuna siihen, kun levodopa/DDC-estäjävalmistetta on käytetty yksinään, tai yksittäisiin haittavaikutusraportteihin, jotka on vastaanotettu entakaponin markkinoille tulon jälkeen.

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).

Joskus harvoin on levodopa/karbidopa-hoidon yhteydessä esiintynyt kouristuksia, joskaan niiden syy-yhteydestä levodopa/karbidopa-hoitoon ei ole varmuutta.

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

Levodopan kanssa annettuun entakaponihoitoon on liittynyt yksittäisiä tapauksia, joissa on esiintynyt lisääntynyttä päiväaikaista uneliaisuutta ja yhtäkkiä nukahtamisjaksoja.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Markkinoille tulon jälkeinen aineisto sisältää yksittäisiä yliannostustapauksia, joissa korkein vuorokausiannos on ollut 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 Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -yliannostustapauksen hoito on sama kuin akuutin levodopan yliannostuksen. Pyridoksiinilla ei kuitenkaan voida kumota Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -valmisteen vaikutuksia. Sairaalahoitoa ja yleisiä tukitoimenpiteitä kuten välitöntä mahahuuhtelua ja toistuvaa lääkehiilen antoa suositellaan. Tämä saattaa lisätä entakaponin eliminaatiota vähentämällä erityisesti imeytymistä/takaisinottoa ruoansulatuskanavassa. 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 sopivaa rytmihäiriöhoitoa. On myös otettava huomioon mahdollisuus, että potilas on ottanut Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tablettien 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. Itse dopamiini ei läpäise veriaivoestettä. Levodopa on dopamiinin esiaste, joka pystyy kulkeutumaan veriaivoesteen läpi keskushermostoon lievittäen Parkinson-potilaan oireita. Koska levodopa metaboloituu suurelta osin jo perifeerisissä kudoksissa, vain pieni osa levodopa-annoksesta pääsee keskushermostoon kun levodopaa käytetään ilman metaboliaa vähentäviä entsyymestäjiä.

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-estäjiä, voidaan levodopaa käyttää pienempinä annoksina ja näin voidaan vähentää haittavaikutuksia kuten pahoinvointia.

Kun levodopan dekarboksylaatiota vähennetään DDC-estäjillä, tulee katekoli-O-metyylitransferaasitiestä (COMT) levodopan perifeerinen päämetaboliareitti, jonka tuloksena muodostuu 3-O-metyylidopaa (3-OMD), mahdollisesti haitallista levodopan metaboliittia.

Entakaponi on reversiibeli, spesifi ja pääasiassa perifeerisesti vaikuttava COMT-estäjä, joka on tarkoitettu yhteiskäyttöön levodopavalmisteiden kanssa. Entakaponi hidastaa levodopapitoisuuksien alentumista verenkierrossa mikä johtaa levodopan korkeampaan hyötyosuuteen (AUC). Tämän seurauksena levodopa-annoksen tuottama kliininen vaste lisääntyy ja pitenee.

Näyttö Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoidon terapeuttisista vaikutuksista perustuu kahteen faasi III:n kaksoissokkotutkimukseen. Näihin tutkimuksiin osallistui 376 Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta, joilla esiintyi motorisia tilanvaihteluita annosvaikutuksen lopussa. Potilaat saivat joko entakaponia tai lumelääkettä jokaisen levodopa/DDC-estäjä-annoksen kanssa. He merkitsivät kotipäiväkirjaan päivittäisen ON-ajan sekä ilman entakaponia että sen kanssa. Ensimmäisessä tutkimuksessa entakaponi lisäsi keskimääräistä päivittäistä ON-aikaa 1 h 20 min (CI₉₅ % 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 % (CI₉₅ % 0,93 %, 7,97 %) lähtötilanteesta vastaten keskimäärin 35 min päivittäistä ON-ajan lisäystä. Vastaavasti päivittäinen OFF-aika väheni 18 % entakaponiryhmässä ja 5 % lumelääkeryhmässä. Kukin

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tablettivaikuttaa samoin kuin vastaava annos tavanomaista levodopa/karbidopa-valmistetta yhdistettynä 200 mg:n entakaponi-tablettiin. Siten nämä tulokset kuvaavat hyvin myös Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoidon vaikutuksia.

5.2. Farmakokineetiikka

Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet

Imeytyminen/jakautuminen

Levodopan, karbidopan ja entakaponin imeytymisessä on suuria yksilönsisäisiä ja yksilöiden välisiä vaihteluita. 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 hyötyosuus on 40–70 %, entakaponin 35 % 200 mg:n oraalisen 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 saatavana tietoja.

Levodopa sitoutuu plasman proteiineihin vain vähäisessä määrin, noin 10–30 %, kun taas karbidopasta sitoutuu noin 36 %. Entakaponi puolestaan sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (noin 98 %), pääasiassa albumiiniin. Terapeuttisilla pitoisuuksilla entakaponi ei syrjäytä muita voimakkaasti proteiineihin sitoutuvia lääkkeitä (esim. varfariinia, salisyylihappoa, fenyylibutatsonia, tai diatsepaamia), eikä mikään näistä lääkkeistä myöskään syrjäytä entakaponia merkittävässä määrin terapeuttisilla tai niitä suuremmilla pitoisuuksilla.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Levodopa metaboloituu voimakkaasti useiksi metaboliiteiksi, dopadekarboksylaasin (DDC) kautta tapahtuva dekarboksylaatio ja katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) kautta tapahtuva O-metylaatio ovat tärkeimmät metaboliareitit.

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

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

Levodopan kokonaispuhdistuma on noin 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.

Lyhyiden puoliintumisaikojen vuoksi ei toistuvan annostelun aikana esiinny todellista levodopan tai entakaponin kumuloitumista.

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).

Ominaisuudet potilailla

Iäkkäät: Ilman karbidopaa ja entakaponia annetun levodopan imeytyminen on iäkkäillä suurempaa ja eliminaatio hitaampaa kuin nuorilla henkilöillä. Sen sijaan karbidopan kanssa annosteltuna levodopan imeytyminen on samanlaista nuorilla ja iäkkäillä. Silti levodopan AUC on iäkkäillä

puolitoistakertainen johtuen ikääntymisen myötä alentuneesta DDC:n aktiivisuudesta ja puhdistuman hidastumisesta. Karbidopan tai entakaponin AUC:ssä ei ole merkittäviä eroja nuorempien (45–64-vuotiaiden) ja iäkkäiden (65–75-vuotiaiden) henkilöiden välillä.

Sukupuoli: Levodopan biologinen hyötyosuus on naisilla merkittävästi korkeampi kuin miehillä. Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -tableteilla suoritetuissa farmakokineettisissä tutkimuksissa oli levodopan biologinen hyötyosuus pääasiassa 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 keskivaikea 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). Erityisistä tutkimuksista karbidopan ja levodopan farmakokinetiikasta maksan vajaatoimintapotilailla ei ole raportoitu, mutta on suositeltavaa että Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -valmistetta annetaan varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta entakaponin farmakokinetiikkaan. Erityisiä tutkimuksia karbidopan ja levodopan farmakokinetiikasta munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole raportoitu. Kuitenkin on suositeltavaa harkita Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord -hoidon annosvälin pidentämistä, jos potilas saa dialyysihoitoa (ks. kohta 4.2).

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset levodopasta, karbidopasta ja entakaponista yhdessä tai erikseen tutkittuna eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisille. Entakaponilla tehdyissä toistuvaisannosten toksisuustutkimuksissa on havaittu anemiaa, joka todennäköisesti johtuu entakaponin rautaa kelatoivista ominaisuuksista. Entakaponilla tehdyissä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevissa tutkimuksissa on havaittu sikiöiden painon alentuneen ja luuston kehityksen lievästi hidastuneen kaniinilla systeemisen altistustason ollessa terapeuttisella alueella. Sekä levodopa että levodopa/karbidopa- yhdistelmä on aiheuttanut kaniinilla sisäelinten ja luuston epämuodostumia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni (tyyppi B)
Povidoni K-30
Magnesiumstearaatti
Natriumsitraatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Makrogoli 6000
Titaanidioksidi (E171)
Polysorbaatti 80
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172) (vahvuudet 50 mg/12,5 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg ja 150 mg/37,5 mg/200 mg)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

3 vuotta.

Kestoaika pakkauksen avaamisen jälkeen:

- 6 kuukautta.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

HDPE-purkki, jossa on PP-turvasuljin ja silikageelisiäiliö.

Pakkauskoot:

30, 100 ja 130 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord 50 mg/12,5 mg/200 mg – MT nr: 32695
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord 75 mg/18,75 mg/200 mg – MT nr: 32696
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord 100 mg/25 mg/200 mg – MT nr: 32697
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord 125 mg/31,25 mg/200 mg – MT nr: 32698
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord 150 mg/37,5 mg/200 mg – MT nr: 32699
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Accord 200 mg/50 mg/200 mg – MT nr: 32700

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.04.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.10.2020