

## 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 annossuosistusten 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 entakaponin 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 entakaponin 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 kokonaisuena.

### **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 tranylkypromiinin) 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 kammioeräisiä 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 dopamiinagonisteja (kuten bromokriptiiniä), selegiliiniä tai amantadiinia, 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 (jäykkyyks, 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 tarpeellisena 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 tuhmaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä) voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia ja/tai muuta dopaminergista levodopaa sisältävää lääkettä, kuten Pentiro-valmistetta. Hoidon uudelleenarviointi on suositeltavaa, jos tällaisia oireita esiintyy.
- 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).
- 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 glukosidioksidimenetelmiä 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 trisyklisten masennuslääkkeiden ja levodopan ja karbidopan yhdistelmän yhteydessä raportoitu hypertensiota ja dyskinesiaa. Kerta-annostutkimuksissa 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 käytäviä 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 yleisimmän raportoitu 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, rabdomyolyyisia 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-estäjähoitoon 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 harvinainen: Trombosytopenia

##### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: Painon lasku\*, ruokahaluttomuus\*

##### Psykkiset 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\*  
Yleinen: Virtsatieinfektio  
Melko harvinainen: Virtsaretentio

### **Yleisoiheet 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-estäjähoitolla. 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 -estäjähoitolla, 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 tuhmaamista 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. Terveydenhuollon 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. Dialysihoidon 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-estäjiä, 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 verenkierrasta, 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 vaiheeseen 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 Farmakokineetiikka

### 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-metyylitransferaasin (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 koskevissa tutkimuksissa on havaittu sikiöiden painonlaskua ja lievästi viivästynyttä 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 pakkaus koot**

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

Pakkaus koot:

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 pakkaus kokoja 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**

1.11.2019