

 13. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pentiro, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 29028

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Pentiro

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*Pentiro 50 mg/12,5 mg/200 mg filmovertrukne tabletter:*

En tablet indeholder 50 mg levodopa og 12,5 mg carbidopa (som monohydrat) og 200 mg entacapon.

*Pentiro 100 mg/25 mg/200 mg filmovertrukne tabletter:*

En tablet indeholder 100 mg levodopa og 25 mg carbidopa (som monohydrat) og 200 mg entacapon.

*Pentiro 150 mg/37,5 mg/200 mg filmovertrukne tabletter:*

En tablet indeholder 150 mg levodopa og 37,5 mg carbidopa (som monohydrat) og 200 mg entacapon.

*Pentiro 175 mg/43,75 mg/200 mg filmovertrukne tabletter:*

En tablet indeholder 175 mg levodopa og 43,75 mg carbidopa (som monohydrat) og 200 mg entacapon.

*Pentiro 200 mg/50 mg/200 mg filmovertrukne tabletter:*

En tablet indeholder 200 mg levodopa og 50 mg carbidopa (som monohydrat) og 200 mg entacapon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet 50 mg/12,5 mg/200 mg indeholder 0,48 mg lecitin (soja) (E322)

Hver filmovertrukket tablet 100 mg/25 mg/200 mg indeholder 0,60 mg lecitin (soja) (E322)

Hver filmovertrukket tablet 150 mg/37,5 mg/200 mg indeholder 0,72 mg lecitin (soja) (E322)

Hver filmovertrukket tablet 175 mg/43,75 mg/200 mg indeholder 0,78 mg lecitin (soja) (E322)

Hver filmovertrukket tablet 200 mg/50 mg/200 mg indeholder 0,83 mg lecitin (soja) (E322)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter.

Pentiro 50 mg/12,5 mg/200 mg: Rødbrun, oval, bikonveks filmovertrukket tablet, 6,85×14,2 mm med "50" præget på den ene side og "LEC" på den anden side.

Pentiro 100 mg/25 mg/200 mg: Rødbrun, oval, bikonveks filmovertrukket tablet, 7,23×15,3 mm med "100" præget på den ene side og "LEC" på den anden side.

Pentiro 150 mg/37,5 mg/200 mg: Rødbrun, oval, bikonveks filmovertrukket tablet, 7,68×16,2 mm med "150" præget på den ene side og "LEC" på den anden side.

Pentiro 175 mg/43,75 mg/200 mg: Rødbrun, oval, bikonveks filmovertrukket tablet, 7,92×16,6 mm med "175" præget på den ene side og "LEC" på den anden side.

Pentiro 200 mg/50 mg/200 mg: Rødbrun, oval, bikonveks filmovertrukket tablet, 8,21×17,2 mm med "200" præget på den ene side og "LEC" på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Pentiro er indikeret til behandling af voksne med Parkinsons sygdom og end-off-dosis motoriske fluktuationer, som ikke er stabiliseret på levodopa/dopadecarboxylase (DDC) behandling.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den optimale daglige dosis bør findes ved omhyggelig titrering af levodopa for hver patient. Den daglige dosis bør fortrinsvis optimeres ud fra en af de tilgængelige tabletstyrker (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/carbidopa/entacapon).

Patienterne bør informeret om kun at tage en Pentiro tablet pr. dosis. Patienter, som får mindre end 70-100 mg carbidopa daglig, kan have lettere ved at opleve kvalme og opkastning. Da erfaringen er begrænset med en fuld daglig dosis på mere end 200 mg carbidopa, er den maksimalt anbefalede dosis af entacapon 2.000 mg, hvorfor den maksimale dosis er 10 tabletter daglig for levodopa/carbidopa/entacapone i styrkerne 50 mg/12,5 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, og 150 mg/37,5 mg/200 mg. Ti Pentiro tabletter à 150 mg/37,5 mg/200 mg svarer til 375 mg carbidopa daglig. I henhold til denne daglige carbidopa dosis er den anbefalede maksimale daglige dosis af tabletter à 175 mg/43,75 mg/200 mg dosis 8 tabletter daglig og for Pentiro tabletter à 200 mg/50 mg/200 mg er dosis 7 tabletter daglig.

Pentiro anvendes sædvanligvis til patienter, som er i behandling med tilsvarende doser af standard release levodopa/DDC hæmmere og entacapon.

*Hvordan overføres patienter, som anvender levodopa/DDC hæmmere (carbidopa eller benserazid) produkter og entacapon tabletter til Pentiro*

1. Patienter, som er i behandling med entacapon og med standard release levodopa/carbidopa i doser, som svarer til Pentiro tabletstyrkerne, kan overføres direkte til tilsvarende Pentiro tabletter. En patient, som f.eks. tager en tablet på 50 mg/12,5 mg levodopa/carbidopa med en tablet entacapon 200 mg fire gange daglig kan tage en 50 mg/12,5 mg/200 mg Carbidopa “Stada" tablet fire gange daglig i stedet for sin sædcanlige levodopa/carbidopa og entacapon dosis.
2. Når behandling med levodopa/carbidopa/entacapon initieres til patienter i behandling med entacapon og levodopa/carbidopa i doser, som ikke svarer til levodopa/carbidopa/entacapon tabletter à 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), bør doser af Pentiro omhyggeligt titreres for optimal klinisk respons. Ved initiering bør Pentiro justeres så tæt som muligt til den totale, daglige dosis levodopa, som er i anvendelse.
3. Når Pentiro initieres til patienter, som er i behandling med entacapon og levodopa/benserazid i en standard release formulering, bør dosis af levodopa/benserazid afbrydes aftenen før, og behandling med Pentiro startes næste morgen. Startdosis af Pentiro bør give enten den samme mængde levodopa eller en smule (5-10 %) mere.

*Hvordan overføres patienter, som ikke er i behandling med entacapon til Pentiro*

Initiering af Pentiro kan overvejes ved tilsvarende doser til igangværende behandling til visse patienter med Parkinsons sygdom samt end-off-dosis motoriske fluktuationer, som ikke er stabiliseret via deres igangværende behandling med standard release levodopa/DDC hæmmer. Imidlertid kan et direkte skift fra levodopa/DDC hæmmer til Pentiro ikke anbefales for patienter, som har dyskinesier eller hvis daglige dosis af levodopa er over 800 mg. Til disse patienter tilrådes det at introducere behandling med entacapon som en separat behandling (entacapon tabletter) og justere dosen af levodopa, hvis nødvendigt, før overgang til Pentiro.

Entacapon forstærker virkningen af levodopa. Det kan derfor være nødvendigt at reducere dosen af levodopa med 10-30 % indenfor de første dage eller uger efter initiering af behandling med Pentiro, specielt ved patienter med dyskinesi. Den daglige levodopa dosis kan reduceres ved at udvide dosis intervallerne og/eller ved at reducere mængden af levodopa pr. dosis i henhold til de kliniske betingelser for patienten.

*Dosisjustering under behandlingen*

Når højere doser af levodopa er nødvendige, kan en forøgelse af frekvensen af doser og/eller anvendelse af alternativ styrke af Pentiro overvejes, inden for dosisanbefalingerne.

Når lavere doser af levodopa er nødvendige, bør den totale dosis af Pentiro reduceres ved at nedsætte administrationsfrekvensen ved at øge intervallet mellem doseringerne eller ved at nedsætte styrken af Pentiro ved hver administration.

Hvis der anvendes andre levodopa produkter samtidig med Pentiro tabletter, bør de maksimale dosisanbefalinger følges.

*Afbrydelse af behandling med Pentiro*

Hvis behandling med Pentiro (levodopa/carbidopa/entacapon) afbrydes og patienten overføres til levodopa/DDC hæmmer behandling uden entacapon, er det nødvendigt at justere dosis af anden antiparkinson behandling, specielt levodopa, for at opnå et tilstrækkeligt niveau af kontrol af symptomerne på Parkinson.

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og effekt af levodopa/carbidopa/entacapon er ikke undersøgt for børn under 18 år. Ingen data er tilgængelige.

*Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Pentiro til ældre.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Det tilrådes at Pentiro administreres med forsigtighed til patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion. Dosisreduktion kan være nødvendig (se pkt. 5.2). For alvorligt nedsat leverfunktion se pkt. 4.3.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Nedsat nyrefunktion påvirker ikke farmakokinetikken af entacapon. Der er ikke beskrevet særlige undersøgelser af farmakokinetikken af levodopa og carbidopa hos patienter med nyreinsufficiens, derfor bør Pentiro administreres med forsigtighed til patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion, inklusive patienter, som også er i dialysebehandling (se pkt. 5.2).

Administration

Hver tablet tages oral enten med eller uden mad (se pkt. 5.2). En tablet indeholder en behandlingsdosis og tabletterne må kun administreres som hele tabletter.

**4.3 Kontraindikationer**

* overfølsomhed overfor det aktive stof, soja, jordnødder eller overfor et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* alvorlig nedsat leverfunktion
* snævervinklet glaukom
* fækromocytom
* samtidig administration af Pentiro og ikke-selektive monoaminooxidasehæmmere (MAO-A og MAO-B) (f.eks. phenelzin, tranylcypromin)
* samtidig administration af en selektiv MAO-A hæmmer og en selektiv MAO-B hæmmer (se pkt. 4.5)
* tidligere Neuroleptisk Malignt Syndrom (NMS) og/eller ikke-traumatisk rhabdomyolyse

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

* Pentiro anbefales ikke til behandling af lægemiddel-induceret ekstrapyramidale reaktioner.
* Pentiro behandling bør administreres med forsigtighed til patienter med iskæmisk hjertesygdom, alvorlig kardiovaskulær eller pulmonal sygdom, astmatisk bronkitis, renal eller endokrin sygdom, tidligere mavesår eller kramper.
* Til patienter med tidligere myokardieinfarkt, som har residuelle atrial, nodal eller ventrikulære arytmier; den kardielle funktion bør monitoreres med særlig opmærksomhed i perioden med initiale dosisjusteringer.
* Alle patienter i behandling med Pentiro bør monitoreres omhyggeligt for udviklingen af mentale ændringer, depression med suicidale tilbøjeligheder samt anden alvorlig antisocial adfærd. Patienter med overstate eller igangværende psykoser bør behandles med forsigtighed.
* Samtidig administration af antipsykotika med dopamin receptor-blokerende egenskaber, specielt D2 receptor antagonister, bør udføres med forsigtighed, og patienten omhyggeligt observeres for tab af antiparkinson effekt eller forværring af Parkinson symptomer.
* Patienter med kronisk, vidvinklet glaukom kan behandles med Pentiro med forsigtighed, forudsat det intraokulære tryk er under kontrol og patienten monitoreres omhyggeligt for ændringer i det intraokulære tryk.
* Pentiro kan inducer ortostatisk hypotension. Pentiro bør derfor gives med forsigtighed til patienter, som samtidig tager andre lægemidler, som kan forårsage ortostatisk hypotension.
* Entacapone i kombination med levodopa har været associeret med somnolens og episoder med pludselige søvnanfald hos patienter med Parkinson’s sygdom og der bør derfor udvises forsigtighed ved bilkørsel eller betjening af maskiner (se pkt. 4.7).
* I kliniske undersøgelser var dopaminerge bivirkninger, f.eks. dyskinesi, mere almindelige hos patienter, som fik entacapon og dopaminagonister (som bromocriptin), selegilin eller amantadin sammenlignet med patienter, som fik placebo med denne kombination. Det kan være nødvendigt at justere doserne af andre antiparkinson midler når behandling med Pentiro gives til en patient, som ikke er i behandling med entacapon.
* Der er sjældent observeret Rhabdomyolyse sekundært til alvorlige dyskinesier eller neuroleptisk malignt syndrom (NMS) hos patienter med Parkinson's sygdom. Enhver pludselig dosisreduktion eller tilbagetrækning af levodopa bør derfor omhyggeligt observers, specielt hos patienter, som også er i behandling med neuroleptika. NMS, inklusive rhabdomyolyse og hyperthermi, er karakteriseret ved motor symptomer (rigiditet, myoclonus, tremor), ændring af mental status (f.eks. agitation, konfusion, koma), hyperthermi, autonomisk dysfunktion (takykardi, labilt blodtryk) og forhøjet serumkreatin phosphokinase. I individuelle tilfælde, kan kun nogle af disse symptomer eller resultater påvises. Den tidlige diagnose er vigtig for passende håndtering af NMS. Et syndrom, som minder om neuroleptisk malign syndrom inklusive muskelrigiditet, forhøjet legemstemperatur, mentale ændringer og forhøjet serumkreatin phosphokinase er beskrevet ved pludseligt ophør af antiparkinson midler. Hverken NMS eller rhabdomyolyse har været beskrevet i association med entacapon behandling fra kontrollerede forsøg i hvilke entacapon blev afbrudt pludseligt. Siden introduktion af entacapon på markedet er der beskrevet isolerede tilfælde af NMS, specielt efter pludselig reduktion eller afbrydelse af entacapon og andre konkomitante dopaminerge lægemidler. Når det skønnes nødvendigt, bør udskiftningen af Pentiro med levodopa og DDC hæmmer uden entacapon eller anden dopaminerg behandling foretages langsomt og en forøgelse af levodopa dosen kan være nødvendig.
* Hvis det er nødvendigt med generel anæstesi, kan behandling med Pentiro fortsætte så længe patienten kan synke væske og tage lægemidler gennem munden. Hvis behandlingen stoppes midlertidigt, kan behandling med Pentiro genoptages så snart orale lægemidler kan tages i de same daglige doser som tidligere.
* Periodisk evaluering af hepatisk, hæmatopoietisk, kardiovaskulær og renal funktion anbefales under udvidet behandling med Pentiro.
* For patienter, som oplever diarré, anbefales en opfølgning af vægt for at undgå potentielt, udtalt vægttab. Forlænget eller vedvarende diarré, som opstår under brug af entacapon kan være et tegn på colitis. I tilfælde af forlænget eller vedvarende diarré bør behandlingen afbrydes og passende medicinsk behandling og undersøgelser overvejes.
* Patienter skal monitoreres regelmæssigt for udvikling af patologiske vane- og impulshandlinger. Patienter og behandlere skal gøres opmærksomme på, at adfærdssymptomer på patologisk vane- og impulskontrol inklusive patologisk spillelyst, forøget libido og hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspisning kan opstå hos patienter, som bliver behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger indeholdende levodopa, herunder Petinero. Det anbefales at genoverveje behandlingen, hvis disse symptomer opstår.
* Dopamin dysreguleringssyndrom (DDS) er en addiktiv forstyrrelse, der medfører overdreven brug af lægemidlet, som er set hos visse patienter, der er blevet behandlet med carbidopa/levodopa. Før initiering af behandling skal patienter og plejere advares om den potentielle risiko for udvikling af DDS (se også pkt. 4.8).
* For patienter, som oplever progressiv anoreksi, astheni og vægttab inden for relativt kort tid, bør en general medicinsk evaluering inklusive leverfunktion overvejes.
* Levodopa/carbidopa kan forårsage falske positive resultater når en sticker anvendes til test af ketonuri; og denne reaktion ikke er forandret ved at koge urinen. Anvendelse af glukose oxidase metoder kan give et falsk negativt resultat for glukosuri.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Andre antiparkinson lægemidler*

Indtil dato har der ikke været indikation på interaktioner, som udelukker samtidig anvendelse af standard antiparkinson lægemidler med levodopa/carbidopa/entacapon behandling. Entacapon i høje doser kan have indflydelse på absorptionen af carbidopa. Der er imidlertid ikke observeret interaktioner med carbidopa med det anbefalede behandlingsskema (200 mg entacapon op til 10 gange daglig). Interaktioner mellem entacapon og selegilin er undersøgt i gentagne dosisstudier hos patienter med Parkinsons sygdom i behandling med levodopa/DDC hæmmer og ingen interaktion blev observeret. Ved anvendelse sammen med Pentiro bør den daglige dosis af selegilin ikke overstige 10 mg.

Der bør udvises forsigtighed, når de følgende aktive stoffer administreres samtidig med levodopabehandling.

*Antihypertensiva*

Symptomatisk postural hypotension kan forekomme, når levodopa lægges til behandlingen af patienter, som allerede får antihypertensiva. Dosisjustering af antihypertensive lægemidler kan være nødvendig.

*Antidepressiva*

Der er sjældent beskrevet reaktioner, inklusive hypertension og dyskinesi ved samtidig anvendelse af tricykliske antidepressiva og levodopa/carbidopa. Interaktioner mellem entacapon og imipramin og mellem entacapon og moclobemid er blevet undersøgt i enkeltdosis studier hos raske frivillige. Ingen farmakodynamiske interaktioner blev observeret. Et signifikant antal af patienter med Parkinsons sygdom er blevet behandlet med kombinationen af levodopa, carbidopa og entacapon med adskillige aktive stoffer inklusive MAO-A hæmmere, tricykliske antidepressiva, noradrenalin reuptake hæmmere som desipramin, maprotilin samt venlafaxin og lægemidler, som metaboliseres ved COMT (f.eks. cate-chol-strukturerede forbindelser, paroxetin). Der er ikke observeret farmakodynamiske interaktioner. Der bør imidlertid udvises forsigtighed, når disse lægemidler anvendes samtidig med Pentiro (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Andre aktive stoffer*

Dopaminreceptor antagonister (f.eks. visse antipsykotika og antiemetika), phenytoin og papaverin kan nedsætte den terapeutiske virkning af levodopa. Patienter, som tager disse lægemidler samtidig med Pentiro, bør observeres omhyggeligt for tab af terapeutisk virkning.

På grund af entacapon’s affinitet til cytochrom P450 2C9 *in vitro* (se pkt. 5.2), kan Pentiro potentielt interferere med aktive stoffer, hvis metabolisme er afhængig af dette isoenzym, som S-warfarin. I et interaktionsstudie med raske frivillige ændrede entacapon imidlertid ikke plasmaniveauerne af S-warfarin, mens AUC for R-warfarin blev forhøjet med et gennemsnit på 18 % [CI90 11-26 %]. INR-værdierne blev forhøjet med et gennemsnit på 13 % [CI90 6-19 %]. Som følge heraf anbefales en kontrol af INR, når Pentiro initieres for patienter, som får warfarin.

*Andre former for interaktion*

Da levodopa konkurrerer med visse aminosyrer, kan absorptionen af Pentiro være nedsat hos visse patienter, som er på høj-protein diæt.

Levodopa og entacapon kan danne chelate forbindelser med jern i den gastrointestinale kanal. Pentiro og jernpræparater bør derfor tages med mindst 2-3 timers mellemrum (se pkt. 4.8).

*In vitro data*

Entacapon binder sig til human bindingssted II, som også binder adskillige andre lægemidler, inklusive diazepam og ibuprofen. I henhold til *in vitro* undersøgelser, forventes ikke signifikant forskydning ved terapeutiske koncentrationer af lægemidlerne. Der har til dato ikke været indikation af sådanne interaktioner.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ikke observeret bivirkninger på fertiliteten i prækliniske studier med entacapon, carbidopa eller levodopa alene. Dyrefertilitetsstudier er ikke udført med kombinationen af entacapon, levodopa og carbidopa.

 Graviditet

Der findes ingen tilgængelige data fra anvendelse af kombinationen af levodopa/carbi­dopa/entacapon hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet af de separate forbindelser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Pentiro bør ikke anvendes under graviditet, medmindre fordelene for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Levodopa udskilles i modermælk. Det er bevist, at amning undertrykkes under behandling med levodopa. Carbidopa og entacapon blev udskilt i modermælk hos dyr, men det vides ikke, om det udskilles i human modermælk. Sikkerheden af levodopa, carbidopa hos børn er ikke kendt. Kvinder bør ikke amme under behandling med Pentiro.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Pentiro kan have stor indflydelse på evnen til at køre bil og betjene maskiner. Levodopa, carbidopa og entacapon kan sammen forårsage svimmelhed og symptomatisk orthostatisme. Der bør derfor udvises forsigtighed ved bilkørsel eller betjening af maskiner.

 Patienter, som er i behandling med Pentiro og som oplever somnolens og/eller pludselige søvnanfald, skal oplyses om, at de bør afholde sig fra at køre bil eller deltage i aktiviteter, hvor nedsat årvågenhed kan medføre alvorlig risiko for alvorlige skader eller død for dem selv eller andre (f.eks. maskinbetjening), indtil de tilbagevendende anfald og somnolens er afhjulpet (se pkt. 4.4).

**4.8 Bivirkninger**

**a. Resumé af sikkerhedsprofilen**

De mest almindelige bivirkninger med levodopa/carbidopa/entacapon er dyskinesier forekommende hos cirka 19 % af patienterne; Gastrointestinale symptomer inklusive kvalme og diarré forekom hos henholdsvis cirka 15 % og 12 % af patienterne; smerter i muskler, muskuskeletale smerter samt smerter i det omgivende væv forekom hos cirka 12 % af patienterne, og harmløs rød-brun farvning af urinen (chromaturi) forekom hos ca. 10 % af patienterne. Alvorlige tilfælde af gastrointestinal hæmorrhage (ikke almindelig) samt angioødem (sjælden) er blevet identificeret fra de kliniske undersøgelser med levodopa/carbidopa/entacapon eller entacapon i kombination med levodopa/DDC hæmmer. Alvorlig hepatitis med hovedsagelig cholestatiske træk, rhabdomyolyse og neuroleptisk malignt syndrom kan forekomme med levodopa/carbidopa/entacapon, selv om der ikke er identificeret nogen tilfælde fra data fra kliniske undersøgelser.

**b. Tabel over bivirkninger**

De følgende bivirkninger, listet i tabel 1 er akkumuleret fra de samlede data fra elleve dobbelt-blinde kliniske undersøgelser bestående af 3230 patienter (1810 behandlede med levodopa/carbidopa/entacapon eller entacapon i kombination med levodopa/DDC hæmmer, og 1420 behandlede med placebo i kombination med levodopa/DDC hæmmer eller cabergolin i kombination med levodopa/DDC hæmmer), og fra post-marketing data efter introduktion af entacapon på markedet for anvendelse af kombinationen af entacapon med levodopa/DDC hæmmer.

Bivirkninger er listet under overskrifter efter frekvens, de mest almindelige først, under anvendelse af følgende beskrivelser: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data, da det ikke er muligt at udlede et validt estimat fra kliniske undersøgelser eller epidemiologiske studier).

**Tabel 1.** Bivirkninger

**Infektioner og parasitære sygdomme:**

Meget almindelig: Urinvejsinfektioner

**Blod og lymfesystem**

Almindelig: Anæmi

Ikke almindelig: Thrombocytopeni

**Metabolisme og ernæring**

Almindelig: Vægttab\*, nedsat appetit\*

**Psykiske forstyrrelser**

Almindelig: Depression, hallucination, forvirring\*, abnormale drømme, angst, insomnia

Ikke almindelig: Psykoser, agitation\*

Ikke kendt: Selvmordsadfærd, dopaminergt dysreguleringssyndrom

**Nervesystemet**

Meget almindelig: Dyskinesi\*

Almindelig: Forværret Parkinsonisme (f.eks. bradykinesi)\*, tremor, on and off fænomen, dystoni, nedsat mental status (f.eks. nedsat hukommelse, demens), somnolens, svimmelhed\*, hovedpine

Ikke kendt: Neuroleptisk, malignt syndrom\*

**Øjne**

Almindelig: Sløret syn

**Hjerte**

Almindelig: Andre tilfælde af iskæmisk hjertesygdom end myokardieinfarkt (f.eks. angina pectoris)\*\*, uregelmæssig hjerterytme

Ikke almindelig: Myokardieinfarkt\*\*

**Vaskulære sygdomme**

Almindelig: Ortostatisk hypotension, hypertension

Ikke almindelig: Gastrointestinal hæmorrhage

**Luftveje, thorax og mediastinum**

Almindelig: Dyspnø

**Mave-tarm-kanalen**

Meget almindelig: Diarré\*, kvalme\*

Almindelig: Konstipation\*, opkastning\*, dyspepsi, mavesmerter og ubehag\*, mundtørhed\*

Ikke almindelig: Colitis\*, dysfagi

**Lever og galdeveje**

Ikke almindelig: Unormale leverfunktionstests\*

Ikke kendt: Hepatitis hovedsagelig med cholestatiske træk (se pkt. 4.4)\*

**Hud og subkutane væv**

Almindelig: Udslæt\*, hyperhidrose

Ikke almindelig: Anden misfarvning end af urin (f.eks. hud, negle, hår, sved)\*

Sjælden Angioødem

Ikke kendt: Urticaria\*

**Knogler, led, muskler og bindevæv**

Meget almindelig: Smerter i muskler, knogler og det omliggende væv\*

Almindelig: Muskelspasmer, artralgi

Ikke kendt: Rhabdomyolyse\*

**Nyrer og urinveje**

Meget almindelig: Chromaturi\*

Ikke almindelig: Urinretention

**Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**

Almindelig: Brystsmerter, perifert ødem, fald, gangforstyrrelser, asteni, træthed

Ikke almindelig: Utilpashed

\* Bivirkninger, som hovedsagelig er i forbindelse med entacapon eller oftere forekommende (ved frekvensforskel på mindst 1 % i de kliniske data) med entacapon end levodopa/DDC hæmmer alene. Se pkt. c.

\*\* Incidensraten af myokardieinfarkt og andre iskæmiske hjertesygdomme (henholdsvis 0,43 % og 1,54 %) er udledt af en analyse af 13 dobbelt-blinde studier involverende 2082 patienter, som fik entacapon med end-of-dose motoriske fluktuationer.

**c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger**

Bivirkninger, som hovedsagelig er i forbindelse med entacapon, er oftere forekommende med entacapon end med levodopa/DDC hæmmer alene, er indikeret med en stjerne i Tabel 1, pkt. 4.8b. Nogle af disse bivirkninger relaterer sig til den forhøjede dopaminerge aktivitet (f.eks. dyskinesi, kvalme og opkastning) og forekommer oftest i starten af behandlingen. Nedsættelse af levodopa dosen formindsker alvorligheden og frekvensen af disse dopaminerge reaktioner. Få bivirkninger er kendte for at være i direkte forbindelse med det aktive stof entacapon, inklusive diarré og rødbrun misfarvning af urinen. Entacapon kan i visse tilfælde også forårsage misfarvning af f.eks. hud, negle, hår og sved. Andre bivirkninger markeret med stjerne i Tabel 1, pkt. 4.8b er markeret enten på grund af deres hyppigere forekomst (med frekvensforskellen på mindst 1 %) i data fra de kliniske undersøgelser med entacapon end med levodopa/DDCI alene eller de individuelle case safety rapporter modtaget efter markedsføring af entacapon.

Kramper er forekommet sjældent med levodopa/carbidopa; der er imidlertid ikke etableret en causal sammenhæng til behandling med levodopa/carbidopa.

Impulskontrollidelser: Patologisk spillelidenskab, øget libido, hyperseksualitet, overdrevent forbrug eller indkøbsmønster, overspisning og tvangsspisning kan forekomme hos patienter, som er i behandling med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger indeholdende levodopa inklusive Pentiro (se pkt. 4.4).

Entacapon i forbindelse med levodopa har været associeret med isolerede tilfælde af udprægede tilfælde af somnolens i dagtimerne og episoder med pludselige søvnanfald.

Dopaminergt Dysreguleringssyndrom (DDS) er en addiktiv forstyrrelse, der er set hos visse patienter, der er blevet behandlet med carbidopa/levodopa. Berørte patienter udviser et kompulsivt mønster af dopaminergt lægemiddelmisbrug med anvendelse af højere doser end hensigtsmæssigt til kontrol af de motoriske symptomer, som i nogle tilfælde kan medføre svær dyskinesi (se også pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 I isolerede tilfælde af overdosering har den højeste, daglige dosis af levodopa og entacapon været henholdsvis mindst 10.000 mg og 40.000 mg. De akutte symptomer og tegn i disse tilfælde af overdosering inkluderede agitation, forvirring, koma, bradykardi, ventrikulær takykardi, Cheyne-Stokes respiration, misfarvning af hud, tunge og conjunctiva samt chromaturi. Håndtering af akut overdosis med Pentiro behandling er den samme, som ved akut overdosering med levodopa. Pyridoxin er imidlertid ikke effektiv til at modvirke effekten af levodopa/carbidopa/entacapon. Hospitalsindlæggelse tilrådes og generelle, understøttende forholdsregler bør tages med øjeblikkelig maveudskylning samt gentagne doser af aktivt kul. Dette kan forcere eliminationen af entacapon, specielt ved at nedsætte dets absorption/reabsorption fra mave-tarmkanalen. Funktionaliteten af åndedræt, kredsløb og nyresystemet bør monitoreres omhyggeligt og passende understøttende behandling iværksættes. Patienten skal monitoreres omhyggeligt med EKG for eventuel udvikling af hjertearytmi. Om nødvendigt gives passende behandling med antiarytmika.

Muligheden for, at patienten kan have taget anden medicin udover levodopa/carbi­dopa/entacapon bør tages i betragtning.

Der foreligger endnu ingen erfaringer med dialyse, og det vides derfor ikke, om det er egnet til behandling af overdosering.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-Parkinson lægemidler, dopa og dopaderivater, ATC-kode: N04BA03.

 I henhold til almindelig opfattelse er symptomerne på Parkinson’s sygdom relateret til udtømning af dopamin i corpus striatum. Dopamin passerer ikke blod-hjerne barrieren. Markøren af dopamin, levodopa, passerer blod-hjernebarrieren og lindrer symptomerne på sygdommen. Da levodopa i stort omfang metaboliseres i periferien, når kun en lille del af en given dosis centralnervesystemet ved administration af levodopa uden metaboliske enzymhæmmere.

Carbidopa og benserazid er perifere DDC hæmmere, som nedsætter den perifere metabolisme af levodopa til dopamin og som følge heraf, er der mere levodopa til rådighed for hjernen. Når decarboxylering af levodopa er nedsat ved den samtidige administration af en DDC hæmmer, kan der anvendes en lavere dosis af levodopa, hvorved forekomsten af bivirkninger som kvalme nedsættes.

Med hæmning af decarboxyleringen med en DDC hæmmer blivercatechol-0-methyl­transferasen (COMT) den større, perifere metaboliske kanal ved katalyse af konverteringen af levodopa til 3-0-methyldopa (3-OMD), en potentiel skadelig metabolit af levodopa. Entacapon er en reversibel, specifik og hovedsagelig perifert virkende COMT hæmmer, designet for samtidig administration med levodopa. Entacapon nedsætter clerance af levodopa fra blodomløbet resulterende i et øget område under kurven (AUC) i den farmakokinetiske profil af levodopa. Som konsekvens heraf bliver den kliniske respons til hver dosis levodopa forstærket og forlænget.

Evidensen af den terapeutiske virkning af levodopa/carbidopa/entacapon er baseret på to fase III dobbelt-blinde studier, i hvilke 376 patienter med Parkinson’s sygdom med end-of-dose motoriske fluktuationer fik enten entacapon eller placebo med hver levodopa/DDC hæmmer dosis. Daglig ON time med og uden entacapon blev optegnet i hjemme-dagbøger af patienterne. I det første studie øgede entacapon det gennemsnitlige, daglige ON-time med 1 time og 20 minutter (CI 95 % 45 min, 1 time 56 min) fra baseline. Dette svarede til en 8,3 % forhøjelse i forhold til daglig ON-time. Tilsvarende blev faldet i den daglige OFF-time 24 % i entacapongruppen og 0 % i placebogruppen. I det andet studie blev det gennemsnitlige forhold af daglig ON-time forhøjet med 4,5 % (CI 95 %, 0,93 %, 7,97 %) fra baseline. Dette er oversat til en gennemsnitlig forhøjelse på 35 minutter i den daglige ON-time. Tilsvarende blev den daglige OFF-time nedsat med 18 % på entacapon og med 5 % på placebo. På grund af at virkningen af levodopa/carbidopa/entacapon tabletterne er ækvivalent med entacapon 200 mg tabletter administreret samtidig med carbidopa/levodopa tabletter med konventionel udløsning i tilsvarende doser, er disse resultater også anvendelige til beskrivelse af virkningerne af levodopa/carbi­dopa/entacapon.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Generelle karakteristika af det aktive stof

Absorption/fordeling:

Der er betydelige inter- og intra-individuelle variationer i absorptionen af levodopa, carbidopa og entacapon. Både levodopa og entacapon er hurtigt absorberede og eliminerede. Carbidopa er absorberet og elimineret lidt langsommere sammenlignet med levodopa. Når det gives separat uden de to andre aktive stoffer er biotilgængeligheden for levodopa 15-33 %, for carbidopa 40-70 % og for entacapon 35 % efter en 200 mg oral dosis. Måltider, som er rige på store, neutrale aminosyrer kan forsinke og nedsætte absorptionen af levodopa. Mad påvirker ikke absorptionen af entacapon signifikant. Distributionsvolumen af både levodopa (Vd 0,36-1,6 l/kg) og entacapon (Vdss 0,27 l/kg) er moderat lille mens der ikke er tilgængelige data for carbidopa.

Levodopa er kun bundet til plasmaprotein i en mindre udstrækning på omkring 10-30 % og carbidopa er bundet ca. 36 %, mens entacapon i udstrakt grad er bundet til plasmaproteiner (ca. 98 %) – hovedsagelig til serumalbumin. Ved terapeutiske koncentrationer fortrænger Entacapon ikke andre udprægede, bundne aktive stoffer (f.eks. warfarin, salicylsyre, fenylbutazon eller diazepam), det er heller ikke fortrængt signifikant af nogen af disse stoffer ved terapeutiske eller højere koncentrationer.

Biotransformation og elimination:

Levodopa er i stort omfang metaboliseret til forskellige metabolitter: Decarboxylering ved dopa decarboxylase (DDC) og 0-methylation ved catechol-0-methyltransferase (COMT) er de vigtigste eliminationsveje.

Carbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter, som udskilles i urinen som glucuronider og ukonjugerede forbindelser. Uændret carbidopa tæller for 30 % af den totale urinudskillelse.

Entacapon er næsten fuldstændig metaboliseret inden udskillelse via urinen (10 til 20 %) og galde/fæces (80 til 90 %). Den overordnede, metaboliske eliminationsvej er glucoronidation af entacapon og dets aktive metabolit, cis-isomeren, som tæller for ca. 5 % af den totale plasmamængde.

Total clearance for levodopa er i området 0,55-1,38 l/kg/t og for entacapon er i området 0,70 l/kg/t. Halveringstiden for elimination (t½) er 0,6-1,3 time for levodopa, 2-3 timer for carbidopa og 0,4-0,7 time for entacapon, hvert stof givet separat.

På grund af kort eliminationshalveringstid forekommer der ingen virkelig akkumulering af levodopa eller entacapon ved gentagen administration.

Data fra *in vitro* studier under anvendelse af humane, levermikrosomale præparater indikerer, at entacapon hæmmer cytochrom P450 2C9 (IC50 ~ 4 μM). Entacapon viste mindre eller ingen hæmning af andre typer af P450 isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A og CYP2C19); se pkt. 4.5.

Karakteristika hos patienter

Ældre:

Når levodopa gives til ældre uden carbidopa og entacapon, er absorptionen af levodopa større og eliminationen langsommere hos ældre end hos unge individer. Efter kombination af carbidopa med levodopa er absorptionen af levodopa er imidlertid identisk for ældre og unge, men AUC er stadig 1,5 gange større hos ældre på grund af nedsat DDC aktivitet og lavere clearance med alderen. Der er ingen signifikante forskelle i AUC af carbidopa og entacapon mellem yngre (45-64 år) og ældre individer (65-75 år).

Køn:

Biotilgængeligheden af levodopa er signifikant højere hos kvinder end hos mænd. I de farmakokinetiske studier med levodopa/carbidopa/entacapon er biotilgængeligheden af levodopa højere hos kvinder end hos mænd, primært på grund af forskellen i kropsvægt, mens der ingen kønsforskel er med carbidopa og entacapon.

Nedsat leverfunktion

Metabolismen af entacapon er langsommere hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class A og B), resulterende i en forhøjet plasmakoncentration af entacapon i både absorptions- og eliminationsfasen (se pkt. 4.2 og 4.3). Der er ikke rapporteret specielle studier af farmakokinetikken af carbidopa og levodopa hos patienter med nedsat leverfunktion, det tilrådes imidlertid at administrere Pentiro med forsigtighed til patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion har ikke indflydelse på farmakokinetikken af entacapon. Der er ikke rapporteret om specielle studier på farmakokinetikken af levodopa og carbidopa hos patienter med nedsat nyrefunktion. Et længere dosisinterval kan dog overvejes til patienter, som er i dialysebehandling (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Prækliniske studier med levodopa, carbidopa og entacapon, testet enten alene eller i kombination, viser ingen særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle studier inden for sikkerhedsfarmakologi, repeated-dose-toksicitet, genotoksicitet og karcinogenicitet. I studier for repeated-dose toksicitet med entacapon, blev observeret anæmi sandsynligvis på grund af jern-chelaterende egenskaber af entacapon. Vedrørende reproduktionstoksicitet af entacapon, blev nedsat fostervægt samt en mindre forsinket knogleudvikling noteret hos kaniner behandlet med systemiske dosisniveauer i det terapeutiske område. Både levodopa og kombinationer af carbidopa og levodopa har forårsaget viscerale og skeletale misdannelser hos kaniner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne:*

Croscarmellosenatrium

Hydroxypropylcellulose

Trehalosedihydrat

Cellulose, pulveriseret

Natriumsulfat, vandfri

Cellulose, mikrokrystallinsk

Magnesiumstearat

*Filmovertræk:*

Polyvinyl alkohol, hydrolyseret

Talcum

Titandioxid (E171)

Macrogol

Jernoxid, rød (E172)

Lecithin (soja) (E322)

Jernoxid, gul (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 HDPE tabletbeholder forseglet med folie og lukket med PP skruelåg.

*Pentiro 50 mg/12,5 mg/200 mg*

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

30, 100 og 200 filmovertrukne tabletter.

*Pentiro 100 mg/25 mg/200 mg*

*Pentiro 150 mg/37,5 mg/200 mg*

*Pentiro 200 mg/50 mg/200 mg:*

30, 100, 130 og 200 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 STADA Arzneimittel AG

 Stadastrasse 2-18

 61118 Bad Vilbel

 Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50 mg/12,5 mg/200 mg: 53306

100 mg/25 mg/200 mg: 53307

150 mg/37,5 mg/200 mg: 53308

175 mg/43,75 mg/200 mg: 53309

200 mg/50 mg/200 mg: 53310

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 28. november 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 13. december 2023