

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Comtess 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 200 mg Entacapon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Eine Filmtablette enthält 0,53 mg Sojalecithin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Bräunlich-orange, ovale, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „COMT“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Entacapon wird in Kombination mit Standardpräparaten von Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson eingesetzt, bei denen „end-of-dose“-Fluktuationen im Krankheitsbild auftreten und die mit diesen Kombinationspräparaten nicht ausreichend stabilisiert sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Entacapon darf nur in Kombination mit Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa angewendet werden. Die Angaben zur Anwendung dieser Levodopa-Präparate gelten auch bei gleichzeitiger Anwendung mit Entacapon.

Dosierung

Eine Tablette zu 200 mg wird zusammen mit jeder Dosis Levodopa/Dopadecarboxylase-Hemmer eingenommen. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 200 mg zehnmal täglich, d. h. 2.000 mg Entacapon.

Entacapon verstärkt die Wirkung von Levodopa. Um die von Levodopa verursachten unerwünschten dopaminergen Reaktionen, z. B. Dyskinesien, Übelkeit, Erbrechen und Halluzinationen, zu vermindern, ist es daher häufig nötig, die Levodopa-Dosis während der ersten Tage bis Wochen nach Beginn der Behandlung mit Entacapon anzupassen. Die Tagesdosis von Levodopa kann um etwa 10–30 % verringert werden, indem je nach dem klinischen Zustand des Patienten das Dosierungsintervall verlängert und/oder die Einzeldosis von Levodopa verringert wird.

Wird Entacapon abgesetzt, muss die Dosierung anderer Antiparkinson-Mittel, insbesondere von Levodopa, angepasst werden, um die Symptome der Parkinson-Krankheit ausreichend unter Kontrolle zu halten.

Entacapon erhöht die Bioverfügbarkeit von Levodopa aus Standardkombinationen von Levodopa mit Benserazid geringfügig stärker (5–10 %) als aus Standardkombinationen von Levodopa mit Carbidopa. Daher kann bei Patienten, die mit Standardkombinationen von Levodopa mit Benserazid behandelt werden, nach Beginn der Behandlung mit Entacapon möglicherweise eine

stärkere Verringerung der Levodopa-Dosis erforderlich sein.

Niereninsuffizienz

Eine Niereninsuffizienz beeinflusst die Pharmakokinetik von Entacapon nicht und es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Dialysepatienten ist unter Umständen ein längeres Dosierungsintervall zu erwägen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz

Siehe Abschnitt 4.3.

Ältere Personen: Für ältere Personen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Comtess bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Entacapon wird oral und gleichzeitig mit jeder Dosis Levodopa/Carbidopa oder Levodopa/Benserazid angewendet.

Entacapon kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, Erdnuss, Soja oder gegenüber einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Leberinsuffizienz.
- Phäochromozytom.
- Gleichzeitige Gabe von Entacapon mit nichtselektiven Monoaminoxidase-(MAO-A und MAO-B)-Hemmern (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin).
- Gleichzeitige Gabe eines selektiven MAO-A- und eines selektiven MAO-B-Hemmers zusammen mit Entacapon (siehe Abschnitt 4.5).
- Malignes neuroleptisches Syndrom und/oder atraumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In seltenen Fällen wurde bei Patienten mit Morbus Parkinson nach schweren Dyskinesien oder malignem neuroleptischem Syndrom eine Rhabdomyolyse beobachtet.

Das maligne neuroleptische Syndrom, einschließlich Rhabdomyolyse und Fieber, wird durch motorische Symptome (Rigor, Myoklonien, Tremor), Bewusstseinsveränderungen (z. B. Erregung, Verwirrtheit, Koma), Fieber, Störungen des autonomen Nervensystems (Tachykardie, labiler Blutdruck) und erhöhte Spiegel der Serumkreatinphosphokinase gekennzeichnet. Im Einzelfall können jeweils nur einzelne dieser Symptome und/oder Befunde auffällig sein.

In Zusammenhang mit der Entacapon-Behandlung in kontrollierten Studien, bei denen Entacapon abrupt abgesetzt wurde, wurde weder über ein malignes neuroleptisches Syndrom noch über Rhabdomyolyse berichtet. Seit der Markteinführung wurde in Einzelfällen über ein malignes neuroleptisches Syndrom berichtet, insbesondere

nach einer abrupten Dosisreduzierung oder Unterbrechung der Behandlung mit Entacapon und anderen dopaminergen Begleitmedikationen. Wenn notwendig, sollte das Absetzen von Entacapon bzw. einer anderen dopaminergen Medikation langsam erfolgen und es kann, falls trotz des langsamen Absetzens von Entacapon Anzeichen und/oder Symptome auftreten, eine Erhöhung der Levodopa-Dosis notwendig werden.

Eine Behandlung mit Entacapon sollte bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit vorsichtig erfolgen.

Aufgrund seines Wirkungsmechanismus kann Entacapon den Metabolismus von Arzneimitteln, die eine Katecholgruppe enthalten, beeinflussen und ihre Wirkung verstärken. Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche durch das Enzym Catechol-O-methyltransferase (COMT) metabolisiert werden, z. B. Rimiterol, Isoprenalin, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin, Alpha-Methyldopa und Apomorphin, ist Entacapon daher mit Vorsicht anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Entacapon wird stets als Zusatzmedikation zu Levodopa verwendet. Die Vorsichtsmaßnahmen, welche für die Behandlung mit Levodopa gelten, sind daher auch bei der Behandlung mit Entacapon zu beachten. Entacapon erhöht die Bioverfügbarkeit von Levodopa aus Standardkombinationen von Levodopa mit Benserazid um 5–10 % stärker als aus Standardkombinationen von Levodopa mit Carbidopa. Daher können dopaminerge Nebenwirkungen häufiger auftreten, wenn Entacapon zusätzlich zu einer Behandlung mit Levodopa/Benserazid gegeben wird (siehe auch Abschnitt 4.8). Um die von Levodopa verursachten unerwünschten dopaminergen Reaktionen zu vermindern, muss häufig während der ersten Tage bis Wochen nach Beginn der Behandlung mit Entacapon die Dosierung von Levodopa entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Entacapon kann eine durch Levodopa verursachte orthostatische Hypotonie verstärken. Bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die eine orthostatische Hypotonie hervorrufen können, ist Entacapon daher mit Vorsicht anzuwenden.

In klinischen Studien traten einige dopaminerge Nebenwirkungen, z. B. Dyskinesien, häufiger bei Patienten auf, die Entacapon zusammen mit Dopamin-Agonisten (z. B. Bromocriptin), mit Selegilin oder mit Amantadin erhielten, verglichen mit Patienten, die Placebo mit dieser Kombination erhielten. Die Dosierung anderer Antiparkinson-Mittel muss möglicherweise angepasst werden, wenn die Behandlung mit Entacapon begonnen wird.

Die Einnahme von Entacapon zusammen mit Levodopa wurde bei Patienten mit Parkinsonerkrankung mit Somnolenz und Episoden plötzlich eintretender Schlafanfälle in Zusammenhang gebracht. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.7).

Für Patienten, die eine Diarrhöe entwickeln, wird eine Überwachung des Gewichtes empfohlen, um einen möglichen übermäßigen Gewichtsverlust zu vermeiden. Falls während der Behandlung mit Entacapon eine Diarrhöe über einen längeren Zeitraum bzw. anhaltend auftritt, kann es sich um ein Anzeichen einer Kolitis handeln. Im Falle einer über einen längeren Zeitraum bzw. anhaltend auftretenden Diarrhöe sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine angemessene Behandlung sowie Untersuchung in Erwägung gezogen werden.

Die Patienten sollten regelmäßig auf das Auftreten von Impulskontrollstörungen hin überwacht werden. Patienten und ihre Betreuer sollten darüber informiert werden, dass als Impulskontrollstörungen Verhaltensweisen wie Spielsucht/pathologisches Spielen, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufsucht sowie Ess-Sucht und zwanghafte Nahrungsaufnahme bei Patienten, die Dopamin-Agonisten und/oder andere dopaminerge Arzneimittel einschließlich Comtess mit Levodopa zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung anwenden, auftreten können. Falls solche Symptome auftreten, wird eine Überprüfung der Behandlung empfohlen.

Bei Patienten, die innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums eine progrediente Anorexie, Asthenie und Gewichtsverlust entwickeln, ist eine umfassende medizinische Untersuchung einschließlich der Leberfunktion in Erwägung zu ziehen.

Comtess enthält Sojalecithin. Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Erdnuss oder Soja dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Unter dem empfohlenen Dosierungsschema wurde keine Wechselwirkung von Entacapon mit Carbidopa beobachtet. Die pharmakokinetische Wechselwirkung mit Benserazid wurde nicht untersucht.

In Einzeldosisstudien an gesunden Probanden wurden keine Wechselwirkungen zwischen Entacapon und Imipramin oder zwischen Entacapon und Moclobemid beobachtet. Ebenso wurden in Studien an Parkinson-Patienten nach Mehrfachdosierung keine Wechselwirkungen zwischen Entacapon und Selegilin festgestellt. Jedoch liegen über die klinische Anwendung von Entacapon zusammen mit anderen Arzneimitteln wie MAO-A-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern wie Desipramin, Maprotilin und Venlafaxin sowie Substanzen, die durch COMT metabolisiert werden (z.B. solche, die eine Katecholgruppe besitzen: Rimiterol, Isoprenalin, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin, alpha-Methyl dopa, Apomorphin und Paroxetin) bisher nur begrenzte Erfahrungen vor. Bei der Gabe derartiger Substanzen zusammen mit Entacapon ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4).

Entacapon kann zusammen mit Selegilin (einem selektiven MAO-B-Hemmer) ange-

wendet werden, jedoch darf die Tagesdosis von Selegilin 10 mg nicht überschreiten.

Entacapon kann im Magen-Darm-Trakt Chelatkomplexe mit Eisen bilden. Daher müssen Entacapon und Eisenpräparate im Abstand von mindestens 2–3 Stunden eingenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Entacapon wird von Humanalbumin an der Bindungsstelle II gebunden, die auch verschiedene andere Arzneimittel wie z. B. Diazepam und Ibuprofen bindet. Klinische Studien zur Wechselwirkung mit Diazepam und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) wurden nicht durchgeführt. Aufgrund von *in-vitro*-Studien ist bei therapeutischen Konzentrationen des Arzneimittels keine signifikante Verdrängung zu erwarten.

Aufgrund seiner *in-vitro*-Affinität zu Cytochrom P450 2C9 (siehe Abschnitt 5.2) kann es potentiell zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln kommen, deren Metabolisierung von diesem Isoenzym abhängig ist, wie z. B. S-Warfarin. In einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden veränderte Entacapon jedoch die Plasmaspiegel von S-Warfarin nicht, während die AUC von R-Warfarin im Mittel um 18 % [90 % Konfidenzintervall 11 %–26 %] erhöht war. Die INR-Werte erhöhten sich im Mittel um 13 % [90 % Konfidenzintervall 6 %–19 %]. Daher wird bei mit Warfarin behandelten Patienten zu Beginn der Behandlung mit Entacapon eine Kontrolle der INR-Werte empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In Tierexperimenten, in denen die Exposition mit Entacapon deutlich höher war als die therapeutische Exposition, wurden keine offenkundigen teratogenen oder primär fetotoxischen Wirkungen festgestellt. Da bei schwangeren Frauen keine Erfahrungen vorliegen, darf Entacapon in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Bei Tieren wird Entacapon mit der Milch ausgeschieden. Über die Sicherheit von Entacapon bei Säuglingen ist nichts bekannt. Frauen dürfen während der Behandlung mit Entacapon nicht stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Einnahme von Comtess in Kombination mit Levodopa kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Entacapon kann zusammen mit Levodopa Benommenheit und orthostatische Symptome hervorrufen. Daher ist bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

Patienten, die mit Entacapon in Kombination mit Levodopa behandelt werden und bei denen Somnolenz oder Episoden plötzlich eintretender Schlafanfälle auftreten, müssen darauf hingewiesen werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder keinen anderen Tätigkeiten nachgehen dürfen, bei denen sie sich selbst oder Andere aufgrund verminderter Aufmerksamkeit dem Risiko schwerer Ver-

letzungen oder des Todes aussetzen (z. B. beim Bedienen von Maschinen). Sie dürfen erst dann wieder ein Fahrzeug führen oder solche Tätigkeiten wieder aufnehmen, wenn diese Episoden nicht mehr auftreten (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten Nebenwirkungen bei der Anwendung von Entacapon hängen mit der erhöhten dopaminergen Aktivität zusammen und treten meist zu Beginn der Behandlung auf. Das Herabsetzen der Levodopa-Dosis vermindert den Schweregrad und die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen. Die zweite bedeutende Gruppe von Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, zu denen Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Obstipation und Diarrhöe gehören. Entacapon kann eine rötlich-braune Verfärbung des Urins hervorrufen, die jedoch harmlos ist.

Die durch Entacapon verursachten Nebenwirkungen sind in der Regel leicht bis mittelschwer. Die Nebenwirkungen, welche in klinischen Studien einen Abbruch der Behandlung mit Entacapon zur Folge hatten, waren meist gastrointestinale Beschwerden (z. B. Diarrhöe, 2,5 %) und vermehrte Nebenwirkungen durch die dopaminerge Aktivität von Levodopa (z. B. Dyskinesien, 1,7 %).

Bei einer gemeinsamen Auswertung von klinischen Studien, in denen 406 Patienten das Arzneimittel und 296 Patienten Placebo erhielten, wurde unter Entacapon signifikant häufiger als unter Placebo über Dyskinesien (27 %), Übelkeit (11 %), Diarrhöe (8 %), Abdominalschmerzen (7 %) und Mundtrockenheit (4,2 %) berichtet.

Einige der Nebenwirkungen, z. B. Dyskinesien, Übelkeit und Abdominalschmerzen, können bei höherer Dosierung (1.400 bis 2.000 mg täglich) häufiger auftreten als bei niedrigerer Dosierung von Entacapon.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen traten in klinischen Studien mit Entacapon und seit Markteinführung von Entacapon auf:

Tabelle 1: Nebenwirkungen*

| Psychiatrische Erkrankungen | |
|--------------------------------|---|
| Häufig: | Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Verwirrtheit, Paroniria (unangenehme Träume) |
| Sehr selten: | Agitiertheit (Unruhe) |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Sehr häufig: | Dyskinesie |
| Häufig: | Verstärkung der Parkinson-Symptome, Benommenheit, Dystonie, Hyperkinesie |
| Herzerkrankungen** | |
| Häufig: | Symptome der koronaren Herzkrankheit, außer Herzinfarkt (z. B. Angina pectoris) |
| Gelegentlich: | Herzinfarkt |

| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
|--|---|
| Sehr häufig: | Übelkeit |
| Häufig: | Diarrhöe, Abdominalschmerzen, Mundtrockenheit, Obstipation, Erbrechen |
| Sehr selten: | Anorexie |
| Nicht bekannt: | Kolitis |
| Leber- und Gallenerkrankungen | |
| Selten: | Leberfunktionswerte außerhalb der Norm |
| Nicht bekannt: | Hepatitis mit vorwiegend cholestatischen Erscheinungen (siehe Abschnitt 4.4) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| Selten: | erythematöser oder makulopapulöser Ausschlag |
| Sehr selten: | Urtikaria |
| Nicht bekannt: | Verfärbungen der Haut, der Körperhaare einschließlich der Barthaare sowie der Nägel |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | |
| Sehr häufig: | Verfärbung des Urins |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Häufig: | Müdigkeit, verstärktes Schwitzen, Stürze |
| Sehr selten: | Gewichtsverlust |

* Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigste Nebenwirkung zuerst genannt wird. Folgende Häufigkeitsangaben wurden verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar, da aus klinischen oder epidemiologischen Studien keine valide Schätzung abgeleitet werden kann).

** Die Häufigkeitsangaben zum Herzinfarkt und Symptomen der koronaren Herzkrankheit (0,43 % bzw. 1,54 %) wurden aus 13 doppelblinden Studien ermittelt, bei welchen 2.082 Patienten mit „end-of-dose“-Fluktuationen Entacapon erhielten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Einnahme von Entacapon in Kombination mit Levodopa wurde in Einzelfällen mit übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages sowie mit Episoden plötzlicher Schlafanfälle in Zusammenhang gebracht.

Impulskontrollstörungen: Spielsucht/pathologisches Spielen, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufsucht sowie Ess-Sucht und zwanghafte Nahrungsaufnahme können bei Patienten, die Dopamin-Agonisten und/oder andere dopaminerge Arzneimittel einschließlich

Comtess mit Levodopa zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung anwenden, auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

In Einzelfällen wurde über ein malignes neuroleptisches Syndrom nach einer abrupten Dosisreduzierung oder Unterbrechung der Behandlung mit Entacapon und anderen dopaminergen Arzneimitteln berichtet.

In Einzelfällen wurde über eine Rhabdomyolyse berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Seit der Markteinführung wurde in Einzelfällen von Überdosierungen berichtet. Die höchste in diesem Zusammenhang genannte Tagesdosis betrug 16.000 mg Entacapon. Die akuten Symptome und Anzeichen solcher Überdosierungen umfassten Verwirrtheit, verminderte Aktivität, Schläfrigkeit, Hypotonie, Verfärbungen der Haut und Urtikaria. Die Behandlung einer akuten Überdosierung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere dopaminerge Mittel, ATC-Code: N04BX02

Entacapon gehört zu einer neuen therapeutischen Klasse, den Catechol-O-methyltransferase(COMT)-Hemmern. Es ist ein spezifischer und hauptsächlich peripher wirksamer COMT-Hemmer mit reversibler Wirkung, der dazu bestimmt ist, in Kombination mit einem Levodopa-Präparat verabreicht zu werden. Entacapon vermindert den

durch Metabolisierung zu 3-O-Methyldopa (3-OMD) verursachten Verlust von Levodopa, indem es das Enzym COMT hemmt. Dies führt zu einer höheren AUC von Levodopa. Die Menge des im Gehirn verfügbaren Levodopas wird erhöht. Auf diese Weise verlängert Entacapon die klinische Wirksamkeit von Levodopa.

Entacapon hemmt das Enzym COMT hauptsächlich im peripheren Gewebe. Die Hemmung von COMT in roten Blutzellen korreliert eng mit den Plasmakonzentrationen von Entacapon und zeigt so die Reversibilität der COMT-Hemmung.

Klinische Studien

In zwei klinischen Studien (Phase III) an insgesamt 376 Patienten mit Morbus Parkinson und „end-of-dose“-Fluktuationen wurden Entacapon oder Placebo zusammen mit jeder Dosis Levodopa/Dopadecarboxylase-Hemmer gegeben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt. In Studie I wurde die tägliche „On-Zeit“ in Stunden aus Patiententagebüchern ermittelt, und in Studie II der prozentuale Anteil der „On-Zeit“ pro Tag.

In Studie I betrug die prozentuale Änderung der „Off-Zeit“ verglichen mit dem Ausgangswert -24 % in der Entacapon-Gruppe und 0 % in der Placebo-Gruppe. Die entsprechenden Werte für Studie II betragen -18 % und -5 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Substanzeigenschaften

Resorption

Die Resorption von Entacapon unterliegt großen intra- und interindividuellen Schwankungen.

Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird in der Regel ca. eine Stunde nach Einnahme einer Tablette mit 200 mg Entacapon erreicht. Die Substanz unterliegt einem sehr starken First-Pass-Metabolismus. Die Bioverfügbarkeit von Entacapon nach oraler Gabe beträgt ca. 35 %. Die Resorption von Entacapon wird durch Nahrungsaufnahme nicht wesentlich beeinflusst.

Verteilung

Nach Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt verteilt sich Entacapon rasch im peripheren Gewebe mit einem Verteilungsvolumen von 20 Litern im Steady-State ($V_{d,ss}$).

Tabelle 2: On-Zeit pro Tag (Mittelwert \pm SD)

| Studie I: On-Zeit pro Tag (h) | | | |
|---|---------------------|-------------------|--|
| | Entacapon (n = 85) | Placebo (n = 86) | Unterschied |
| Ausgangswert | 9,3 \pm 2,2 | 9,2 \pm 2,5 | |
| Woche 8 – 24 | 10,7 \pm 2,2 | 9,4 \pm 2,6 | 1 h 20 min (8,3%) 95 % Konfidenzintervall 45 min, 1 h 56 min |
| Studie II: Anteil der On-Zeit pro Tag (%) | | | |
| | Entacapon (n = 103) | Placebo (n = 102) | Unterschied |
| Ausgangswert | 60,0 \pm 15,2 | 60,8 \pm 14,0 | |
| Woche 8 – 24 | 66,8 \pm 14,5 | 62,8 \pm 16,80 | 4,5 % (0 h 35 min) 95 % Konfidenzintervall 0,93 %, 7,97 % |

Die „Off-Zeit“ verminderte sich entsprechend.

Etwa 92 % der Dosis werden in der β -Phase mit einer kurzen Eliminationshalbwertszeit von 30 min eliminiert. Die Gesamt-Clearance von Entacapon beträgt ca. 800 ml/min.

Entacapon wird stark an Plasmaproteine, vor allem Albumin, gebunden. Im menschlichen Plasma beträgt der ungebundene Anteil im therapeutischen Konzentrationsbereich ca. 2,0 %. In therapeutischen Konzentrationen verdrängt Entacapon andere stark gebundene Substanzen (z.B. Warfarin, Salizylsäure, Phenylbutazon und Diazepam) nicht, ebenso wenig wird es von einer dieser Substanzen in therapeutischen oder höheren Konzentrationen in signifikantem Ausmaß verdrängt.

Biotransformation

Eine geringe Menge Entacapon, das (E)-Isomer, wird in sein (Z)-Isomer umgewandelt. Auf das (E)-Isomer entfallen 95 % der AUC von Entacapon. Das (Z)-Isomer und Spuren anderer Metaboliten stellen die übrigen 5 %.

Daten aus *in-vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass Entacapon das Cytochrom P450 2C9 hemmt (IC_{50} ~4 μ M). Entacapon zeigte eine geringe oder keine Hemmung anderer P450 Isoenzyme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A und CYP2C19) (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Die Elimination von Entacapon erfolgt hauptsächlich nicht-renal auf metabolischem Weg. Es wird angenommen, dass 80–90 % der Dosis mit den Faeces ausgeschieden werden, obwohl dieser Wert beim Menschen nicht bestätigt ist. Etwa 10–20 % werden mit dem Urin ausgeschieden. Im Urin werden lediglich Spuren von unverändertem Entacapon gefunden. Die Hauptmenge der im Urin ausgeschiedenen Substanz (95 %) ist mit Glukuronsäure konjugiert. Nur 1 % der im Urin gefundenen Metaboliten wird durch Oxidation gebildet.

Eigenschaften bei der Anwendung am Patienten

Die Pharmakokinetik von Entacapon ist bei jungen und älteren Personen vergleichbar. Der Metabolismus des Arzneimittels ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klassen A und B) verlangsamt, wodurch es in der Resorptions- und in der Eliminationsphase zu erhöhten Plasmaspiegeln von Entacapon kommt (siehe Abschnitt 4.3). Niereninsuffizienz beeinflusst die Pharmakokinetik von Entacapon nicht. Jedoch kann bei Dialysepatienten eine Verlängerung des Dosierungsintervalls erforderlich sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur chronischen Toxizität wurde eine Anämie beobachtet, die höchstwahrscheinlich auf die Bildung von Chelatkomplexen von Entacapon mit Eisen zurückzuführen ist. In

Studien zur Reproduktionstoxizität wurden an Kaninchen bei systemischer Exposition im therapeutischen Bereich ein vermindertes Gewicht der Feten und eine geringfügig verzögerte Knochenentwicklung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Povidon
Magnesiumstearat

Filmüberzug:
Polyvinylalkohol
Talkum

Macrogol
Sojalecithin
Eisenoxidhydrat (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit weißem kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP) mit je 30, 60, 100 oder 175 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Orion Corporation
Oriontie 1
FI-02200 Espoo
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/082/001–003
EU/1/98/082/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. September 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
3. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

November 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der

Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Packung mit 30 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten
Packung mit 175 Tabletten

13. VERTRIEB IN DEUTSCHLAND

Orion Pharma GmbH
Notkestraße 9
22607 Hamburg
Telefon: (040) 899 689-0
Telefax: (040) 899 689-96

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt