

1. Naam van het geneesmiddel

Entacapone Viatris 200 mg, filmomhulde tabletten.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg entacapone.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 0,136 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Filmomhulde tablet (tablet).

Lichtoranje, ovaalgevoerd, biconvexe, filmomhulde tabletten met de inscriptie "EE200" aan één kant van de tablet en "M" aan de andere kant.

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Entacapone Viatris is geïndiceerd als aanvulling op standaard therapeutische combinaties zoals levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa voor het gebruik bij volwassen patiënten met de ziekte van Parkinson en 'end-of-dose' motorische fluctuaties, die niet gestabiliseerd kunnen worden met deze combinaties.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Entacapone Viatris mag alleen gebruikt worden in combinatie met levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa.

De informatie over het voorschrijven van deze levodopa-preparaten is van toepassing op het gelijktijdige gebruik met Entacapone Viatris.

Dosering

Een 200 mg tablet wordt ingenomen met elke levodopa/dopa decarboxylaseremmer. De maximale aanbevolen dagelijkse dosering is 200 mg tien keer per dag, dat wil zeggen 2.000 mg entacapone per dag.

Entacapone versterkt de werking van levodopa. Om levodopa-gerelateerde dopaminerge bijwerkingen te verminderen, bijvoorbeeld dyskinesieën, misselijkheid, braken en hallucinaties, is het vaak noodzakelijk om de levodopa dosering aan te passen binnen de eerste dagen tot weken na het starten van de behandeling met Entacapone Viatris. De dagelijkse dosis levodopa worden verminderd met ongeveer 10-30% door de doseringsintervallen te verlengen en/of door het verlagen van de hoeveelheid levodopa per dosering, volgens de klinische conditie van de patiënt.

Als de behandeling met Entacapone Viatris wordt gestaakt, dan is het noodzakelijk om de dosering van andere anti-Parkinson middelen, met name levodopa, aan te passen om een afdoende controle van de Parkinson symptomen te bereiken.

Entacapone Viatris verhoogt de biologische beschikbaarheid van levodopa uit standaard levodopa/benserazide preparaten iets meer (5-10%) dan uit standaard levodopa/carbidopa preparaten. Daarom kunnen patiënten die behandeld worden met standaard levodopa/benserazide preparaten een grotere verlaging van de levodopa dosis nodig hebben als de behandeling met Entacapone Viatris wordt gestart.

Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie heeft geen effect op de farmacokinetiek van entacapone. Het is dus niet nodig de dosering aan te passen. Bij patiënten die een dialysebehandeling krijgen, dient echter een langer doseringsinterval overwogen te worden (zie rubriek 5.2).

Hepatische insufficiëntie

Zie rubriek 4.3.

Ouderen:

Voor oudere patiënten hoeft de dosering van Entacapone Viatris niet te worden aangepast.

Paediatrische patiënten

Entacapone Viatris wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Entacapone wordt oraal gebruikt en dient gelijktijdig toegediend te worden met elke levodopa / carbidopa- of levodopa/benserazide dosering.

Entacapone kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hepatische insufficiëntie.
- Feochromocytoom.
- Gelijktijdig gebruik van entacapone en niet-selectieve monoamineoxidase (MAO-A en MAO-B)-remmers (bijvoorbeeld fenelzine, tranylcypromine).
- Het gelijktijdige gebruik van een selectieve MAO-A-remmer plus een selectieve MAO-B-remmer en entacapone (zie rubriek 4.5).
- Een voorgeschiedenis van het maligne neurolepticasyndroom (NMS) en/of niet-traumatische rhabdomyolyse.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Rhabdomyolyse als gevolg van ernstige dyskinesieën of maligne neurolepticasyndroom (NMS) wordt zelden gezien bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

NMS, inclusief rhabdomyolyse en hyperthermie, wordt gekarakteriseerd door motorische symptomen (rigiditeit, myoclonus, tremor), veranderingen in de mentale gesteldheid (bijvoorbeeld agitatie, verwarring, coma), hyperthermie, autonome stoornis (tachycardie, instabiele bloeddruk) en een verhoogd serumcreatinefosfokinase. In individuele gevallen kunnen slechts enkele van deze symptomen en/of bevindingen duidelijk aanwezig zijn.

Bij gecontroleerde studies waarin behandeling met entacapone abrupt werd gestaakt zijn noch NMS, noch rhabdomyolyse gerapporteerd in relatie tot de behandeling met entacapone. Sinds het op de markt kwam werden geïsoleerde gevallen van NMS gemeld, in het bijzonder na plotselinge vermindering of stopzetting van entacapone en andere gelijktijdig gebruikte dopaminerge geneesmiddelen. Wanneer het nodig geacht wordt, dient het stopzetten van entacapone en andere dopaminerge behandeling langzaam te gebeuren. Zodra er verschijnselen en/of symptomen optreden, ondanks het langzaam verminderen van entacapone, kan een verhoging van de levodopadosering nodig zijn.

Entacapone therapie moet zorgvuldig worden toegediend aan patiënten met een ischemische hartziekte.

Door het werkingsmechanisme kan entacapone het metabolisme beïnvloeden van geneesmiddelen die een catecholgroep bevatten en de werking daarvan versterken. Daarom moet entacapone voorzichtig worden toegediend bij patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die door catechol-O-methyltransferase (COMT) worden gemetaboliseerd, bijv. rimiterol, isoprenaline, adrenaline, noradrenaline, dopamine, dobutamine, alfa-methyl dopa en apomorfine (zie ook rubriek 4.5).

Entacapone Viatris wordt altijd gegeven als aanvulling op de behandeling met levodopa. Daarom dienen de voorzorgsmaatregelen die voor de levodopabehandeling gelden ook in acht te worden genomen bij de behandeling met Entacapone Viatris. Entacapone verhoogt de biologische beschikbaarheid van levodopa meer uit standaard levodopa/benserazidepreparaten (5-10%) dan uit standaard levodopa/carbidopapreparaten. Het gevolg hiervan is dat dopaminerge bijwerkingen frequenter kunnen voorkomen wanneer entacapone wordt toegevoegd aan een levodopa/benserazidebehandeling (zie ook rubriek 4.8). Om de levodopagerelateerde dopaminerge bijwerkingen te verminderen is het vaak nodig gedurende de eerste dagen tot weken na het starten van de behandeling met entacapone de doseringen van levodopa aan te passen, volgens de klinische conditie van de patiënt (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Entacapone Viatris kan levodopa-geïnduceerde orthostatische hypotensie verergeren. Entacapone dient daarom voorzichtig te worden gegeven aan patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken.

In klinische studies kwamen dopaminerge bijwerkingen, bijvoorbeeld dyskinesie, meer voor bij patiënten die behandeld werden met entacapone en dopaminereceptor-agonisten (zoals bromocriptine), selegiline of amantidine, wanneer vergeleken werd met patiënten die placebo kregen in diezelfde combinatie. De doseringen van andere anti-Parkinson geneesmiddelen moeten wellicht worden aangepast wanneer de behandeling met entacapone wordt gestart.

De combinatie van Entacapone Viatris met levodopa werd geassocieerd met slaperigheid en plotse slaapaanvallen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het autorijden of het bedienen van machines (zie ook rubriek 4.7).

Bij patiënten met diarree wordt controle van het gewicht aanbevolen om mogelijk overmatig gewichtsverlies te vermijden. Langdurig of aanhoudende diarree verschijnselen tijdens het gebruik van Entacapone Viatris kan een teken zijn van colitis. In het geval van langdurige of aanhoudende diarree, dan moet de behandeling met dit geneesmiddel worden gestaakt en moet er een passende medische behandeling en onderzoeken overwogen worden.

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop geattendeerd te worden dat in het gedrag van patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge behandelingen, zoals Entacapone Viatris in combinatie met levodopa, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido,

hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen wordt aanbevolen de behandeling te heroverwegen.

Voor patiënten die lijden aan progressieve anorexie, asthenie en aan gewichtsverlies binnen een relatief korte periode, dient er een algemene medische evaluatie, inclusief de leverfunctie, overwogen te worden.

Entacapone Viatris 200 mg, filmomhulde tabletten bevatten sucrose: patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij het aanbevolen doseringsschema is geen interactie van entacapone met carbidopa waargenomen. De farmacokinetische interactie met benzerazide is niet onderzocht.

In studies met eenmalige doses bij gezonde vrijwilligers werden geen interacties waargenomen tussen entacapone en imipramine of tussen entacapone en moclobemide. Er werden eveneens geen interacties waargenomen tussen entacapone en selegiline in studies met herhaalde doses bij Parkinsonpatiënten. De klinische ervaring van entacapone in combinatie met verschillende geneesmiddelen, waaronder MAO-A-remmers, tricyclische antidepressiva, noradrenalineheropnameremmers, zoals desipramine, maprotiline en venlafaxine en geneesmiddelen die door COMT worden gemetaboliseerd (bijv. geneesmiddelen die een catecholgroep bevatten: rimiterol, isoprenaline, adrenaline, noradrenaline, dopamine, dobutamine, alfa-methyldopa, apomorfine en paroxetine), is echter vooralsnog beperkt. Voorzichtigheid is geboden wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig met entacapone worden gebruikt (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4). Entacapone kan worden gebruikt met selegiline (een selectieve MAO-B-remmer), maar de dagelijkse dosis van selegiline dient dan echter niet hoger te zijn dan 10 mg.

Entacapone kan in het gastro-intestinale systeem chelaten vormen met ijzer. Entacapone en ijzerpreparaten dienen derhalve met een interval van tenminste 2-3 uur apart van elkaar te worden ingenomen (zie rubriek 4.8).

Entacapone bindt aan humaan albumine bindingsplaats II, waaraan ook verscheidene andere geneesmiddelen, waaronder diazepam en ibuprofen binden. Klinische interactiestudies met diazepam en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen zijn niet uitgevoerd. Volgens *in vitro*-experimenten wordt bij therapeutische concentraties van de geneesmiddelen geen significante verdringing verwacht.

Ten gevolge van zijn affiniteit voor cytochroom P450 2C9 *in vitro* (zie rubriek 5.2) zou entacapone mogelijk kunnen interfereren met geneesmiddelen waarvan het metabolisme afhankelijk is van dit isoenzym, zoals S-warfarine. In een interactiestudie bij gezonde vrijwilligers gaf entacapone echter geen wijzigingen in de plasmawaarden van S-warfarine, terwijl de AUC van R-warfarine toenam met gemiddeld 18% [CI₉₀ 11-26%]. De INR-waarden namen gemiddeld toe met 13% [CI₉₀ 6-19%]. Controle van INR wordt derhalve aanbevolen wanneer behandeling met entacapone wordt gestart bij patiënten die warfarine krijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er werden geen duidelijke teratogene of primair foetotoxische effecten waargenomen in dierproeven waarbij de blootstelling aan entacapone aanmerkelijk hoger was dan de therapeutische blootstelling. Aangezien er geen ervaring is bij zwangere vrouwen, dient entacapone niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt.

Borstvoeding

Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat entacapone wordt uitgescheiden in de moedermelk. De veiligheid van entacapone bij zuigelingen is onbekend. Vrouwen dienen geen borstvoeding te geven gedurende de behandeling met entacapone.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Entacapone Viatris in combinatie met levodopa kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Entacapone kan samen met levodopa duizeligheid en symptomatische orthostasis veroorzaken. Daarom dient voorzichtigheid betracht te worden bij het autorijden en het bedienen van machines.

Patiënten die behandeld worden met entacapone in combinatie met levodopa en die slaperigheid vertonen en/of plotse slaapaanvallen hebben, moeten opgedragen worden niet met de auto te rijden en geen activiteiten uit te voeren waarbij verminderde alertheid henzelf of anderen kan blootstellen aan ernstig letsel of overlijden (bijvoorbeeld machines bedienen) totdat deze aanvallen verdwenen zijn (zie ook rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent voorkomende bijwerkingen die door entacapone worden veroorzaakt zijn gerelateerd aan de verhoogde dopaminerge activiteit en deze effecten treden het meest frequent op aan het begin van de behandeling. De ernst en frequentie van deze bijwerkingen nemen af indien de dosering van levodopa wordt verlaagd. De andere voornaamste categorie bijwerkingen bestaat uit maagdarmlachten, waaronder misselijkheid, braken, buikpijn, obstipatie en diarree. De urine kan door entacapone roodachtig-bruin verkleuren, maar dit is een onschuldig verschijnsel.

De door entacapone veroorzaakte bijwerkingen zijn meestal van lichte tot matige aard. In klinische studies waren de meest voorkomende bijwerkingen die tot staking van de behandeling met entacapone hebben geleid maagdarmlachten (bijvoorbeeld diarree, 2,5%) en een toename van dopaminerge bijwerkingen van levodopa (bijvoorbeeld dyskinesieën, 1,7%).

Dyskinesieën (27%), misselijkheid (11%), diarree (8%), buikpijn (7%) en een droge mond (4,2%) werden significant vaker gemeld bij entacapone dan bij placebo in verzamelde gegevens uit klinische studies met in totaal 406 patiënten die het geneesmiddel namen en 296 patiënten die placebo namen. Enkele van de bijwerkingen, zoals dyskinesieën, misselijkheid, en buikpijn, kunnen vaker voorkomen bij hogere doseringen (1.400 tot 2.000 mg per dag) dan bij lagere doseringen van entacapone.

De volgende bijwerkingen werden verzameld uit klinische studies met entacapone alsook sinds de introductie van entacapone op de markt.

Bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie, de meest frequente eerst, gebruikmakend van de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid, hallucinaties, verwardheid, paroniria.

Zeer zelden: agitatie.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: dyskinesie.

Vaak: verslechterde Parkinsonisme, duizeligheid, dystonie, hyperkinesie.

Hartaandoeningen*

Vaak: Ischemische hartaandoeningen anders dan een hartaanval (bijvoorbeeld angina pectoris).
Soms: hartaanval.

* De incidentie van myocardinfarct en andere ischemische hartaandoeningen (0,43% en 1,54%, respectievelijk) zijn afgeleid van een analyse van 13 dubbelblinde studies met 2,082 patiënten met 'end-of-dose' motorische fluctuaties, die entacapone kregen.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid.

Vaak: diarree, buikpijn, droge mond, obstipatie, braken.

Zeer zelden: anorexie.

Niet bekend: colitis.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: abnormale leverfunctietesten.

Niet bekend: hepatitis met voornamelijk cholestatische kenmerken (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: erythemateuze of maculo-papuleuze huiduitslag.

Zeer zelden: urticaria.

Niet bekend: verkleuringen van de huid, haren, baard en nagels.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: verkleuring van de urine.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid, verhoogde transpiratie, vallen.

Zeer zelden: gewichtsverlies.

Entacapone in combinatie met levodopa werd geassocieerd met geïsoleerde gevallen van buitengewone slaperigheid overdag en plotse slaapaanvallen.

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kan optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge behandelingen, zoals Entacapone Viatris in combinatie met levodopa (zie rubriek 4.4).

Geïsoleerde gevallen van NMS werden gemeld na plotselinge vermindering of stopzetting van entacapone en andere dopaminerge behandelingen.

Er zijn geïsoleerde gevallen van rhabdomyolyse gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De postmarketinggegevens bevatten geïsoleerde gevallen van overdosering waarbij de gerapporteerde hoogste dagelijkse dosis van entacapone 16,000 mg was. De acute verschijnselen en klachten in deze gevallen van overdosering omvatten verwardheid, afgenomen activiteit, slaperigheid, hypotonie, huidverkleuring en urticaria. De behandeling van een acute overdosering is symptomatisch.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-Parkinson geneesmiddelen, andere dopaminerge middelen, ATC-code: NO4BX02.

Werkingsmechanisme

Entacapone behoort tot een nieuwe therapeutische klasse: de catechol-O-methyltransferase (COMT)-remmers. Het is een reversibele, specifieke en hoofdzakelijk perifeerwerkende COMT-remmer bestemd voor gelijktijdige toediening met levodopapreparaten. Entacapone vermindert het metabole verlies van levodopa naar 3-O-methyldopa (3-OMD) door remming van het enzym COMT. Dit leidt tot een hogere levodopa-AUC. De hoeveelheid levodopa die beschikbaar is voor de hersenen neemt toe. Entacapone verlengt derhalve de klinische respons op levodopa.

Farmacodynamische effecten

Entacapone remt het COMT-enzym voornamelijk in de perifere weefsels. De COMT-remming in rode bloedcellen volgt nauwgezet de plasmaconcentraties van entacapone, waarmee de reversibele aard van de COMT-remming duidelijk wordt aangetoond.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee fase III dubbelblinde studies bij in totaal 376 patiënten met de ziekte van Parkinson en 'end-of-dose' motorische fluctuaties, werd entacapone of placebo gegeven samen met iedere dosis levodopa/dopa decarboxylaseremmer. De resultaten zijn weergegeven in Tabel 1 hieronder. In studie I, werd de dagelijkse ON-tijd (uren) gemeten via dagboeken en in studie II de proportie van de dagelijkse ON-tijd.

Table 1: Dagelijkse ON-tijd (Gemiddelde ± SD)

Studie I: Dagelijkse ON-tijd (uren)			
	Entacapone (n=85)	Placebo (n=86)	Vershil
Baseline	9.3±2.2	9.2±2.5	
Week 8-24	10.7±2.2	9.4±2.6	1 h 20 min (8.3%) CI _{95%} 45 min, 1 h 56 min
Studie II: Proportie van de dagelijkse ON-tijd (%)			
	Entacapone (n=103)	Placebo (n=102)	Vershil
Baseline	60.0±15.2	60.8±14.0	
Week 8-24	66.8±14.5	62.8±16.80	4.5% (0 h 35 min) CI _{95%} 0.93%, 7.97%

Er werden vergelijkbare afnamen in de OFF-tijd waargenomen.

Het percentage verandering ten opzichte van de uitgangswaarde bij de OFF-tijd was bij studie I -24% in de entacaponegroep en 0% in de placebogroep. De overeenkomstige getallen bij studie II waren -18% en -5%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene eigenschappen van het werkzame bestanddeel

Absorptie

De absorptie van entacapone vertoont grote intra- en interindividuele variaties.

De maximale concentratie (C_{max}) in het plasma wordt doorgaans ongeveer één uur na inname van een entacapone tablet van 200 mg bereikt. Het werkzame bestanddeel ondergaat een uitgebreid first-pass metabolisme. De biologische beschikbaarheid van entacapone bedraagt ongeveer 35% na een orale dosis. De absorptie van entacapone wordt niet in significante mate door voedsel beïnvloed.

Distributie

Na absorptie uit het maagdarmkanaal wordt entacapone snel in de perifere weefsels verdeeld met een verdelingsvolume van 20 liter bij steady state ($V_{d,ss}$). Ongeveer 92% van de dosis wordt geëlimineerd gedurende de β -fase met een korte eliminatiehalfwaardetijd van 30 minuten. De totale klaring van entacapone bedraagt ongeveer 800 ml/min.

Entacapone is in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten, hoofdzakelijk aan albumine. In menselijk plasma bedraagt de ongebonden fractie in het therapeutische concentratiebereik ongeveer 2,0%. Bij therapeutische concentraties worden andere sterk gebonden werkzame bestanddelen (bijvoorbeeld warfarine, salicylzuur, fenylbutazon of diazepam) niet door entacapone verdrongen en entacapone wordt evenmin in significante mate door deze werkzame bestanddelen, bij therapeutische of hogere concentraties, verdrongen.

Biotransformatie

Een geringe hoeveelheid entacapone, het (*E*)-isomeer, wordt omgezet in zijn (*Z*)-isomeer. Het (*E*)-isomeer is verantwoordelijk voor 95% van de AUC van entacapone. Het (*Z*)-isomeer en sporen van andere metabolieten zijn verantwoordelijk voor de overige 5%.

Gegevens uit *in vitro*-studies waarin humane levermicrosomenpreparaten werden gebruikt, tonen aan dat entacapone cytochroom P450 2C9 remt ($IC_{50} < 4 \mu M$). Entacapone vertoont weinig of geen remming van andere types van P450 isoenzymen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A en CYP2C19) (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

De eliminatie van entacapone vindt hoofdzakelijk plaats via niet-renale metabole routes. Geschat wordt dat 80-90% van de dosis wordt uitgescheiden in de feces, hoewel dit niet is bevestigd bij de mens. Ongeveer 10-20% wordt uitgescheiden in de urine. In de urine worden alleen sporen van entacapone in onveranderde vorm teruggevonden. Het merendeel (95%) van het in de urine uitgescheiden middel wordt geconjugeerd met glucuronzuur. Van de in de urine aangetroffen metabolieten is slechts ongeveer 1% door oxidatie gevormd.

Andere speciale populaties

Ouderen

De farmacokinetische eigenschappen van entacapone zijn zowel bij jonge als bij oudere volwassenen gelijk.

Leverinsufficiëntie

Het metabolisme van het geneesmiddel is vertraagd bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse A en B), hetgeen in de absorptie- en in de eliminatiefase tot een verhoogde plasmaconcentratie van entacapone leidt (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie heeft geen invloed op de farmacokinetiek van entacapone. Een langer dosisinterval dient echter te worden overwogen bij patiënten die een dialysebehandeling ondergaan.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Bij toxicologische studies met herhaalde doses werd anemie gevonden die waarschijnlijk veroorzaakt werd door de ijzerchelaterende eigenschappen van entacapone. Met betrekking tot de voortplantingstoxiciteit werd bij konijnen, bij systemische blootstelling aan therapeutische concentraties, een verlaagd foetaal gewicht en een geringe vertraging in de botontwikkeling gevonden.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Mannitol
Hydroxypropylcellulose, low substituted
Magnesiumstearaat
Gehydrogeneerde plantaardige olie

Filmomhulling

Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Glycerine
Magnesiumstearaat
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)
Sucrose
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Tablettencontainer: Na openen nog 100 dagen houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking bestaande uit een doorzichtige PVC / PE / PVdC film aan één zijde en gehard aluminiumfolie bekleed met warmte gesealde lak aan de andere kant met 30, 60, 100, 200, 300 of 400 tabletten, of een geperforeerde blisterverpakking eenheidsdosis verpakking met 100x1 tabletten.

Witte, gekleurde, high-density polyethyleen (HDPE) tablettencontainer met een witte ondoorzichtige polypropyleen (PP) schroefdop met 30, 50, 60, 100, 250 of 500 tabletten.

Dozen met 200, 300, of 400 tabletten in 4, 6 of 8 tablettencontainers met 50 tabletten. De

tablettencontainers zijn wit gekleurde HDPE tablettencontainers met een witte ondoorzichtige polypropyleen (PP) schroefdop.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Viatris Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

RVG 107812

9. Datum van de eerste verlenging van de vergunning/hernieuwing van de vergunning

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juni 2011
Datum van eerste hernieuwing van de vergunning: 29 mei 2016

10. Datum van herziening van de tekst

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 14 juni 2024.