

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comtess 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää entakaponia 200 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,53 mg soijalesitiiniä ja apuaineiden ainesosana 7,9 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Ruskehtavan-oranssi, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”COMT”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Entakaponia käytetään yhdessä tavanomaisten levodopa/benseratsidi- tai levodopa/karbidopa-valmisteiden kanssa Parkinsonin tautia sairastavilla aikuispotilailla, joiden annosvaikutuksen lopussa esiintyviä motorisia tilanvaihteluja ei ole saatu vakautettua näillä yhdistelmillä.

4.2 Annostus ja antotapa

Entakaponia käytetään ainoastaan yhdessä levodopa/benseratsidi-valmisteen tai levodopa/karbidopa-valmisteen kanssa. Levodopavalmisteiden valmisteyhteenvedo pätee myös käytettäessä niitä samanaikaisesti entakaponin kanssa.

Annostus

Yksi 200 mg:n tabletti otetaan jokaisen levodopa/dopadekarboksylaasiestäjä-annoksen kanssa. Korkein suositeltu vuorokausiannos on 200 mg 10 kertaa päivässä, eli 2 000 mg entakaponia päivässä.

Entakaponi tehostaa levodopan vaikutuksia. Tämän vuoksi on ensimmäisten päivien ja viikkojen aikana usein tarpeen muuttaa levodopan annostusta, jotta levodopasta johtuvia dopaminergisiä haittavaikutuksia, kuten dyskinesiaa, pahoinvointia, oksentelua ja hallusinaatioita, saadaan vähennettyä. Levodopan vuorokausiannosta pienennetään 10–30 % pidentämällä annosväliä ja/tai pienentämällä yksittäisten annosten levodopamäärää potilaan kliinisen vasteen mukaisesti.

Jos entakaponihoito keskeytetään, on aiheellista muuttaa muiden parkinsonlääkkeiden, erityisesti levodopan, annostelua, jotta Parkinsonin taudin oireet pysyisivät hallinnassa.

Entakaponi lisää levodopan hyötyosuutta hieman enemmän (5–10 %) käytettäessä tavanomaisia levodopa/benseratsidi-valmisteita kuin käytettäessä tavanomaisia levodopa/karbidopa-valmisteita. Tämän vuoksi tavanomaisia levodopa/benseratsidi-valmisteita käytävillä potilailla levodopa-annosta on ehkä pienennettävä enemmän, kun entakaponihoito aloitetaan.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta entakaponin farmakokinetiikkaan, joten annosmuutos ei ole tarpeen näillä potilailla. Dialyysihoitoa saavien potilaiden kohdalla annosvälin pidennystä voidaan kuitenkin harkita (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Ks. kohta 4.3.

Iäkkäät potilaat

Entakaponin annostelua ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Comtess-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Entakaponi otetaan suun kautta samanaikaisesti jokaisen levodopa/karbidopa- tai levodopa/benseratsidi-annoksen kanssa.

Entakaponi voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, maapähkinälle tai soijalle, tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Maksan vajaatoiminta.
- Feokromosytooma.
- Yhteiskäyttö epäselektiivisten monoamiinioksidaasi-estäjien (MAO-A ja MAO-B) kanssa (esim. feneltsiini, tranyylisypromiini).
- Yhteiskäyttö selektiivisten MAO-A- ja MAO-B-estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).
- Aiempi maligni neuroleptioireyhtymä (MNS) ja/tai ei-traumaattinen rabdomyolyysi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rabdomyolyysia on harvinaisissa tapauksissa kuvattu vaikeiden dyskinesioiden tai malignin neuroleptioireyhtymän (MNS) seurauksena potilailla, joilla on Parkinsonin tauti.

MNS-oireyhtymään kuuluu rabdomyolyysi ja hypertermia, ja tyypillisiä piirteitä ovat motoriset oireet (jäykkyys, lihasnykäykset ja vapina), psyykkisen tilan vaihtelut (mm. kiihtyneisyys, sekavuus ja kooma), hypertermia, autonomisen hermoston häiriöt (takykardia, epävakaa verenpaine) ja kohonnut seerumin kreatiinikinaasitaso. Joskus voi esiintyä vain osa näistä oireista ja/tai löydöksistä.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu malignia neuroleptioireyhtymää tai rabdomyolyysia, kun entakaponihoito on äkillisesti keskeytetty. Markkinoille tulon jälkeen malignia neuroleptioireyhtymää on raportoitu yksittäisiä tapauksia erityisesti silloin, kun entakaponihoito ja muu samanaikainen dopaminerginen lääke on äkillisesti lopetettu tai annosta on äkillisesti pienennetty. Tarvittaessa entakaponihoito ja muu dopaminerginen lääkitys on lopetettava hitaasti ja asteittain ja mikäli löydöksiä ja/tai oireita entakaponihoidon hitaasta lopetuksesta huolimatta esiintyy, voi levodopa-annoksen nostaminen olla tarpeen.

Entakaponihoitoa tulee antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on iskeeminen sydänsairaus.

Vaikutusmekanisminsa perusteella entakaponi voi estää katekoliryhmiä sisältävien lääkeaineiden metaboliaa ja voimistaa niiden vaikutuksia. Tämän vuoksi entakaponia tulee annostella varoen potilaille, joita hoidetaan katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) kautta metaboloituvilla lääkeaineilla, kuten rimiterolilla, isoprenaliinilla, adrenaliinilla, noradrenaliinilla, dopamiinilla, dobutamiinilla, alfametyylidopalla ja apomorfiinilla (ks. myös kohta 4.5).

Entakaponia käytetään aina yhdessä levodopahoidon kanssa. Tämän vuoksi levodopahoitoa koskevat varoitukset pitää huomioida myös entakaponilääkityksen yhteydessä. Entakaponi lisää levodopan hyötyosuutta hieman enemmän (5–10 %) käytettäessä tavanomaisia levodopa/benseratsidi-valmisteita kuin käytettäessä tavanomaisia levodopa/karbidopa-valmisteita. Tästä johtuen dopaminergisia haittavaikutuksia saattaa esiintyä useammin silloin kun entakaponi lisätään levodopa/benseratsidi-hoitoon (ks. myös kohta 4.8). Levodopan aiheuttamien dopaminergisten haittavaikutusten vähentämiseksi on usein tarpeen muuttaa levodopan annosta potilaan kliinisen vasteen mukaisesti ensimmäisten päivien tai viikkojen aikana entakaponihoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Entakaponi saattaa voimistaa levodopasta johtuvaa ortostaattista hypotensiota. Entakaponia tulee antaa varoen potilaille, joita hoidetaan muilla lääkeaineilla, jotka saattavat aiheuttaa pystyyn nousemiseen liittyvää verenpaineen laskua.

Kliinisissä tutkimuksissa dopaminergiset haittavaikutukset, esim. dyskinesiat, olivat yleisempiä potilailla, jotka saivat entakaponia ja dopamiiniagonisteja (kuten bromokriptiinia), selegiliiniä tai amantadiinia kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa. Muiden parkinsonlääkkeiden annosten muutos saattaa olla tarpeen aloitettaessa entakaponihoito.

Parkinsonpotilailla, jotka saavat entakaponia yhdessä levodopan kanssa, on havaittu uneliaisuutta ja yhtäkkisiä nukahtamisjaksoja. Näin ollen varovaisuutta on noudatettava ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.7).

Ripuloivien potilaiden painon seuranta on suositeltavaa mahdollisen liiallisen painonlaskun estämiseksi. Pitkittynyt tai jatkuva ripuli, joka ilmaantuu entakaponihoidon aikana saattaa olla merkki koliitista. Pitkittyneen tai jatkuvan ripulin ilmetessä tulisi lääkkeen anto keskeyttää ja harkita asianmukaisia hoitoja ja tutkimuksia.

Potilaita pitää seurata säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän omaishoitajiensa on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimo, lisääntynyt libido, hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhlaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen) voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia tai muuta dopaminergista lääkettä, kuten Comtessin ja levodopan yhdistelmää. Hoidon uudelleenarviointi on suositeltavaa, jos tällaisia oireita esiintyy.

Potilaille, jotka lyhyessä ajassa kokevat etenevää ruokahaluttomuutta, asteniamia ja painon laskua, pitäisi harkita yleistä lääkärintarkastusta, joka sisältää maksan toimintakokeet.

Comtess sisältää soijalesitiiniä. Potilaiden, jotka ovat yliherkkiä maapähkinälle tai soijalle, ei pitäisi käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia 7,9 mg per tabletti. Korkein suositeltu annos (10 tablettia vuorokaudessa) sisältää 79 mg natriumia, joka vastaa 4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Entakaponin ja karbidopan välillä ei ole havaittu interaktioita suositelluilla hoitoannoksilla. Farmakokineettistä interaktiota benseratsidin kanssa ei ole tutkittu.

Kerta-annostutkimuksissa terveillä vapaaehtoisilla ei ole havaittu interaktioita entakaponin ja imipramiinin eikä entakaponin ja moklobemidin välillä. Myöskään entakaponin ja selegiliinin välillä ei ole havaittu interaktioita toistuvaisannostutkimuksissa Parkinson-potilailla. Kokemukset entakaponin kliinisestä käytöstä useiden lääkeaineiden, kuten MAO-A-estäjien, trisyklisen antidepressanttien, noradrenaliinin takaisinoton estäjien, kuten desipramiinin, maprotiliinin ja venlafaksiinin, sekä COMT:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa (esimerkiksi katekolirakenteiset aineet: rimiteroli, isoprenaliini, adrenaliini, noradrenaliini, dopamiini, dobutamiini, alfa-metyylidopa,

apomorfiini ja paroksetiini) ovat kuitenkin vielä rajalliset. Käytettäessä entakaponia yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa on noudatettava varovaisuutta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Entakaponia voidaan käyttää yhdessä selegiliinin kanssa (selektiivinen MAO-B estäjä), mutta selegiliinin päivittäisen annoksen ei tulisi ylittää 10 mg:aa.

Entakaponi voi kelatoida rautaa mahasuolikanavassa. Siksi rautavalmisteiden nauttimisen ja entakaponin annostelun välillä tulisi kulua vähintään 2–3 tuntia (ks. kohta 4.8).

Entakaponi sitoutuu ihmisellä albumiinin sitoutumiskohtaan II, johon myös useat muut lääkeaineet sitoutuvat, mukaan lukien diatsepaami ja ibuprofeeni. Kliinisiä interaktiotutkimuksia diatsepaamin ja ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden kanssa ei ole tehty. *In vitro* -tutkimusten mukaan merkittävää syrjäytymistä ei tapahdu näiden lääkeaineiden terapeuttisilla pitoisuuksilla.

Koska *in vitro* kokeissa entakaponilla on ollut affiniteettiä sytokromi P450 2C9 -isoentsyymiin (ks. kohta 5.2), entakaponi voi mahdollisesti vaikuttaa niiden lääkeaineiden pitoisuuksiin, jotka metaboloituvat tämän isoentsyymin kautta, kuten S-varfariini.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa entakaponi ei kuitenkaan muuttanut plasman S-varfariinipitoisuuksia. R-varfariinin AUC-arvo nousi keskimäärin 18 % [CI₉₀ 11–26 %]. INR-arvot nousivat keskimäärin 13 % [CI₉₀ 6–19 %]. Sen vuoksi suositellaan INR-arvojen mittaamista, kun entakaponihoito aloitetaan potilaille, jotka saavat varfariinia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa, joissa altistustaso oli huomattavasti korkeampi kuin terapeuttinen altistustaso, ei havaittu ilmeisiä teratogeenisiä tai suoria sikiötoksisia vaikutuksia. Koska entakaponin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kokemusta, entakaponia ei tulisi käyttää raskauden aikana.

Imetys

Eläinkokeissa entakaponi erittyi maitoon. Entakaponin turvallisuudesta imeväisikäisillä ei ole tietoa, joten entakaponihoidon aikana ei tulisi imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Comtessilla voi yhdessä levodopan kanssa olla tuntuva vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Entakaponi yhdessä levodopan kanssa saattaa aiheuttaa huimausta ja verenpaineen laskua, joka ilmenee pystyyn noustessa. Tämän vuoksi potilaan tulisi noudattaa varovaisuutta ajaessaan tai käyttäessään koneita.

Potilaita, jotka saavat entakaponia yhdessä levodopan kanssa ja joilla esiintyy uneliaisuutta ja/tai yhtäkkisiä nukahtamisjaksoja, on neuvottava välttämään ajamista tai toimintoja, joissa alentunut huomiokyky voi aiheuttaa heille tai muille vakavan loukkaantumisen tai kuolemanvaaran (esim. koneita käytettäessä), kunnes nämä oireet ovat menneet ohi (ks. myös kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät entakaponin aiheuttamat haittavaikutukset liittyvät lisääntyneeseen dopaminergiseen aktiivisuuteen ja ne ilmenevät yleisimmin hoidon alussa. Levodopa-annoksen pienentäminen vähentää näiden oireiden vaikeusastetta ja esiintyvyyttä. Toiseen haittavaikutusten pääluokkaan kuuluvat ruoansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ummetus ja ripuli. Entakaponi voi värjätä virtsan punaruskeaksi, mikä on kuitenkin vaaratonta.

Yleensä entakaponin aiheuttamat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset ovat olleet

ruoansulatuskanavan oireet (esim. ripuli 2,5 %:lla) ja lisääntyneet levodopan dopaminergiset haittavaikutukset (esim. dyskinesia 1,7 %).

Dyskinesiaa (27 %), pahoinvointia (11 %), ripulia (8 %), vatsakipua (7 %) ja suun kuivuutta (4,2 %) on raportoitu merkittävästi useammin entakaponihoidon kuin lumehoidon aikana kliinisten tutkimusten yhdistetyssä aineistossa, jossa 406 potilasta sai tutkimuslääkettä ja 296 potilasta sai lumelääkettä.

Jotkin entakaponihoidon haittavaikutukset, kuten dyskinesia, pahoinvointi ja vatsakipu, saattavat olla yleisempiä suuremmilla (1 400–2 000 mg päivässä) kuin pienemmillä entakaponiannoksilla.

Haittavaikutustaulukko

Alla olevaan taulukkoon 1 on kerätty entakaponin haittavaikutukset, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen.

Taulukko 1 Haittavaikutukset*

Psyykkiset häiriöt		
	Yleinen:	Unettomuus, hallusinaatiot, sekavuus, painajaisunet
	Hyvin harvinainen:	Kiihtyneisyys
Hermosto		
	Hyvin yleinen:	Dyskinesia
	Yleinen:	Parkinsonin taudin oireiden paheneminen, huimaus, dystonia, hyperkinesia
Sydän**		
	Yleinen:	Muut iskeemiset sydäntapahtumat kuin sydäninfarkti (esim. angina pectoris)
	Harvinainen	Sydäninfarkti
Ruoansulatuselimistö		
	Hyvin yleinen:	Pahoinvointi
	Yleinen:	Ripuli, vatsakipu, suun kuivuminen, ummetus, oksentelu
	Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus
	Tuntematon:	Koliitti
Maksa ja sappi		
	Harvinainen:	Poikkeava maksan toimintakokeen tulos
	Tuntematon:	Hepatiitti, jossa on lähinnä kolestaattisia piirteitä (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudος		
	Harvinainen:	Erytematoottinen tai makulopapulaarinen ihottuma
	Hyvin harvinainen:	Urtikaria
	Tuntematon:	Ihon, hiusten, parran ja kynsien värjäytyminen
Munuaiset ja virtsatiet		
	Hyvin yleinen:	Virtsan värjäytyminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
	Yleinen:	Väsymys, lisääntynyt hikoilu, kaatuminen
	Hyvin harvinainen:	Painonlasku

* 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 epidemiologista tutkimuksista ei riitä arviointiin).

** Sydäninfarktin ja muiden iskeemisten sydäntapahtumien esiintymistiheydet (0,43 % ja 1,54 %) on määritetty 13 kaksoissokkotutkimuksen analyysistä, jossa oli mukana 2082 entakaponihoitoa saavaa potilasta, joilla oli annosvaikutuksen lopussa esiintyvää motorista tilanvaihtelua.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Entakaponihoitoon yhdessä levodopan kanssa on liittynyt yksittäisiä tapauksia, joissa on esiintynyt lisääntyneitä päiväaikaista uneliaisuutta ja yhtäkkisiä nukahtamisjaksoja.

Impulssikontrollin häiriöt: Pelihimoa, lisääntyneitä sukupuolista halua, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä, voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia tai muuta dopaminergista lääkettä, kuten Comtessin ja levodopan yhdistelmää (ks. kohta 4.4).

Malignia neuroleptioireyhtymää on raportoitu yksittäisiä tapauksia, kun entakaponihoito ja muu samanaikainen dopaminerginen lääke on äkillisesti lopetettu tai annosta on äkillisesti pienennetty.

Yksittäisiä rabdomyolyyysitapauksia on raportoitu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Markkinoille tulon jälkeinen aineisto sisältää yksittäisiä yliannostustapauksia missä korkein päivittäinen entakaponiannos on ollut 16 000 mg. Akuutteja oireita ja löydöksiä näissä yliannostustapauksissa olivat mm. sekavuustila, alentunut aktiviteetti, uneliaisuus, hypotonia, ihon värjäytyminen ja urtikaria. Akuutin yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut dopaminergit, ATC-koodi: N04BX02.

Entakaponi kuuluu uuteen terapialuokkaan, katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) estäjiin. Se on reversiibeli, spesifinen ja pääasiassa perifeerisesti vaikuttava COMT-estäjä, joka on tarkoitettu yhteiskäyttöön levodopavalmisteiden kanssa. Entakaponi vähentää levodopan metaboloitumista 3-O-metyylidopaksi (3-OMD) estämällä COMT-entsyymin toimintaa. Tämä johtaa korkeampaan levodopan AUC-arvoon ja aivoihin kulkeutuvan levodopan määrä kasvaa. Näin entakaponi pidentää kliinistä levodopavastetta.

Entakaponi estää COMT-entsyymiä pääasiassa perifeerisissä kudoksissa. Punasolujen COMT-eston taso seuraa läheisesti plasman entakaponipitoisuutta, mikä selvästi ilmentää COMT-eston reversiibeliä luonnetta.

Kliiniset tutkimukset

Kahteen faasi III:n kaksoissokkotutkimukseen osallistui yhteensä 376 Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta, joilla esiintyi motorisia tilanvaihteluita annosvaikutuksen lopussa; entakaponi tai lumelääke annosteltiin samanaikaisesti levodopa/dopadekarboksylaasiestäjä-valmisteen kanssa. Tulokset on esitetty taulukossa 2. Tutkimuksessa I mitattiin päivittäinen ON-aika (tunteina) kotipäiväkirjoilla ja tutkimuksessa II päivittäisen ON-ajan osuus.

Taulukko 2. Päivittäinen ON-aika (Keskiarvo $\pm$ SD)

Tutkimus I Päivittäinen ON-aika (h)			
	Entakaponi (n=85)	Lumelääke (n=86)	Ero
	Keskiarvo ($\pm$ SD)	Keskiarvo ($\pm$ SD)	

Lähtötilanne	9,3 ± 2,2	9,2 ± 2,5	
Viikot 8–24	10,7 ± 2,2	9,4 ± 2,6	1 t 20 min (8,3 %) CI _{95 %} 45 min, 1 t 56 min
Tutkimus II Päivittäisen ON-ajan osuus (%)			
	Entakaponi (n=103)	Lumelääke (n=102)	Ero
Lähtötilanne	60,0 ± 15,2	60,8 ± 14,0	
Viikot 8–24	66,8 ± 14,5	62,8 ± 16,80	4,5 % (0 t 35 min) CI _{95 %} 0,93 %, 7,97 %

Aika, jolloin levodopahoito ei vaikuta (OFF-aika), väheni vastaavasti.

Tutkimuksessa I entakaponihoito vähensi OFF-aikaa 24 % lähtötilanteesta ja lumehoito 0 %. Vastaavat lukemat tutkimuksessa II olivat -18 % ja -5 %.

5.2 Farmakokinetiikka

Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet

Imeytyminen

Entakaponin imeytymisessä esiintyy suuria yksilön sisäisiä ja yksilöiden välisiä vaihteluita.

Plasman huippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan tavallisesti noin yhden tunnin kuluttua 200 mg:n entakaponitabletin ottamisesta. Lääkkeen ensikierron metabolia on huomattava. Entakaponin hyötyosuus on noin 35 % suun kautta otetun annoksen jälkeen. Ruoka ei vaikuta merkittävästi entakaponin imeytymiseen.

Jakautuminen

Imeydyttyään ruoansulatuskanavasta entakaponi jakautuu nopeasti perifeerisiin kudoksiin. Vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{dss}) on 20 litraa. Annoksesta n. 92 % eliminoituu β -vaiheen aikana, ja eliminaation puoliintumisaika on lyhyt, 30 min. Entakaponin kokonaispuhdistuma on n. 800 ml/min.

Entakaponi sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Ihmisen plasmassa sitoutumaton osuus on n. 2 % terapeuttisella pitoisuusalueella. Terapeuttisilla pitoisuuksilla entakaponi ei syrjäytä muita proteiineihin voimakkaasti sitoutuvia lääkeaineita (esim. varfariinia, salisyylihappoa, fenyylibutatsonia tai diatsepaamia) eikä mikään näistä lääkeaineista myöskään syrjäytä entakaponia merkittävässä määrin terapeuttisilla tai niitä suuremmilla pitoisuuksilla.

Biotransformaatio

Pieni määrä entakaponia, molekyylin (*E*)-isomeeri, muuttuu (*Z*)-isomeeriksi. (*E*)-isomeeri muodostaa 95 % AUC-arvosta. (*Z*)-isomeeri ja vähäinen määrä muita metaboliitteja muodostavat loput 5 % AUC-arvosta.

Ihmisen maksan mikrosomipreparaateilla suoritettujen *in vitro* -tutkimusten tulokset osoittavat, että entakaponi inhiboi sytokromi P450 2C9 -isoentsyymiä ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Muihin P450-isoentsyymeihin (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ja CYP2C19) entakaponilla on vähäisesti tai ei ollenkaan inhiboivaa vaikutusta (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Entakaponin eliminaatio tapahtuu pääasiassa muiden eliminaatioreittien kuin munuaisten kautta. On arvioitu, että annoksesta 80–90 % erittyy ulosteeseen, mutta tätä ei ole varmistettu ihmisellä. Noin 10–20 % erittyy virtsaan. Vain pieni määrä muuttumatonta entakaponia erittyy virtsaan. Suurin osa (95 %) virtsaan erittyneestä lääkeaineesta on konjugoitunut glukuronihapon kanssa. Virtsaasta esiintyvistä metaboliiteista vain n. 1 % on muodostunut oksidaation kautta.

Ominaisuudet potilailla

Entakaponin farmakokineettiset ominaisuudet ovat samanlaiset sekä nuorilla että vanhemmilla potilailla. Lääkeaineen metabolia on hidastunut lievässä ja keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa.

(Child-Pugh-luokka A ja B), mikä johtaa plasman entakaponipitoisuuksien suurenemiseen sekä imeytymis- että eliminaatiovaiheen aikana (ks. kohta 4.3). Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta entakaponin farmakokinetiikkaan, mutta annosvälin pidentämistä voi harkita jos potilas saa dialyysihoitoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvaisannosten toksisuustutkimuksissa on havaittu anemiaa, joka mitä todennäköisimmin johtuu entakaponin rautaa kelatoivista ominaisuuksista. Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevissa tutkimuksissa on havaittu sikiöiden painon laskeneen ja luuston kehityksen lievästi hidastuneen kaniinilla systeemisen altistustason ollessa terapeuttisella alueella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin:

Selluloosa, mikrokiteinen
Kroskarmelloosinatrium
Povidoni
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Talkki
Makrogoli
Soijalesitiini
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen HD-polyeteeni-pullo (HDPE), jossa on sinettirenkaalla varustettu valkoinen polypropeeni (PP)-suljin. Pakkauskoot 30, 60, 100 ja 175 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/98/082/001-003
EU/1/98/082/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. syyskuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3. syyskuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Suomi

Orion Corporation Orion Pharma
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Suomi

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Ei sovelleta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KOTELO JA ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comtess 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
entakaponi

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen tabletti sisältää 200 mg entakaponia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä ja natriumia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kotelo

30 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
175 kalvopäällysteistä tablettia

Etiketti

30 tablettia
60 tablettia
100 tablettia
175 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE****Kotelo**

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Suomi

Etiketti

Orion Corporation

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/98/082/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/98/082/002 60 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/98/082/003 100 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/98/082/005 175 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

comtess 200 mg [Ainoastaan kotelo]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE– 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. [Ainoastaan kotelo]

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE– LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

[Ainoastaan kotelo]:

PC {numero}
SN {numero}
<NN {numero}>

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Comtess 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen entakaponi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Comtess on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Comtess -valmistetta
3. Miten Comtess -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Comtess -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Comtess on ja mihin sitä käytetään

Comtess-tabletit sisältävät entakaponia ja niitä käytetään yhdessä levodopan kanssa Parkinsonin taudin hoitoon. Comtess auttaa levodopaa lievittämään Parkinsonin taudin oireita. Comtessilla ei ole tehoa Parkinsonin taudin oireiden lievittämisessä, jos sitä ei käytetä levodopan kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Comtess -valmistetta

Älä käytä Comtess -valmistetta:

- jos olet allerginen entakaponille, maapähkinälle tai soijalle, tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on lisämunuaisen kasvain (eli feokromosytooma; tämä saattaa lisätä vaikean verenpaineen kohoamisen riskiä)
- jos käytät tiettyjä masennuslääkkeitä (kysy lääkäriltä tai apteekista, voiko sinun masennuslääkettäsi käyttää yhdessä Comtessin kanssa)
- jos sinulla on maksasairaus
- jos sinulla on ollut harvinainen psykoosilääkkeen aiheuttama reaktio, jota kutsutaan pahanlaatuiseksi neuroleptioireyhtymäksi (MNS). Ks. MNS:lle tunnusomaiset piirteet kohdasta 4.
- jos sinulla on ollut rbdomyolyysiksi kutsuttu harvinainen lihassairaus, joka ei ole aiheutunut mistään vammasta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Comtess -valmistetta:

- jos sinulla on ollut sydänkohtaus tai mikä tahansa muu sydänsairaus
- jos käytät lääkettä, joka voi aiheuttaa huimausta tai pyörrytystä (verenpaineen laskua) noustessa seisomaan tuolilta tai sängystä
- jos sinulla on pitkittynyttä ripulia, keskustele lääkärisi kanssa, sillä se saattaa olla merkki paksusuolen tulehduksesta
- jos sinulla on ripulia, painon seuranta on suositeltava liiallisen painonlaskun estämiseksi
- jos sinulla on lyhyessä ajassa lisääntyvää ruokahaluttomuutta, heikkoutta, voimattomuutta ja painonlaskua, yleistä lääkärintarkastusta (sisältäen maksan toimintakokeet) on harkittava.

Kerro lääkärille, jos sinä, perheenjäsenesi tai omaishoitajasi huomaatte, että sinulla on voimakas halu tai tarve käyttäytyä tavalla, joka on epätavallista sinulle tai et pysty vastustamaan mielihaluja, pakonomaisia tarpeita tai houkutuksia sellaiseen toimintaan, joka voi olla vahingollista sinulle tai muille. Tällaista käytöstä kutsutaan impulssikontrollin häiriöksi. Se voi ilmetä peliriippuvuutena, ylensyömisena tai tuhlaamisena, epätavallisen voimakkaana seksuaalisena haluna tai seksuaalisten ajatusten tai tunteiden lisääntymisenä. Lääkärin tekemä hoidon uudelleen arviointi voi olla tarpeen.

Koska Comtess-tabletit otetaan yhdessä levodopälääkkeiden kanssa, lue myös näiden lääkkeiden pakkausselosteet huolellisesti.

Muiden Parkinsonin taudin hoitoon käytettyjen lääkkeiden annosta voi olla tarpeen muuttaa, kun aloitat Comtessin käytön. Noudata lääkärin ohjeita.

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (MNS) on vakava, mutta harvinainen reaktio tietyille lääkkeille, ja se voi ilmetä erityisesti, kun Comtess tai muut Parkinsonin taudin hoitoon käytetyt lääkkeet äkillisesti lopetetaan tai annosta äkillisesti pienennetään. Ks. MNS:lle tunnusomaiset piirteet kohdasta 4. Lääkärisi saattaa kehottaa sinua lopettamaan Comtess-hoidon ja muut Parkinsonin taudin hoitoon käytettävät lääkkeet hitaasti.

Comtess voi yhdessä levodopan kanssa aiheuttaa uneliaisuutta ja joskus äkillisiä nukahtamisia. Jos tällaista tapahtuu, sinun ei pidä ajaa tai käyttää koneita tai laitteita (ks. **Ajaminen ja koneiden käyttö**).

Muut lääkevalmisteet ja Comtess

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Kerro lääkärillesi erityisesti, jos otat mitä tahansa seuraavista lääkkeistä:

- rimiterolia, isoprenaliinia, adrenaliinia, noradrenaliinia, dopamiinia, dobutamiinia, alfa-metyylidopaa, apomorfiinia
- masennuslääkkeitä, kuten desipramiinia, maprotiliinia, venlafaksiinia, paroksetiinia
- varfariinia verenohennukseen
- rautavalmisteita. Comtess voi vaikeuttaa raudan imeytymistä. Vältä sen vuoksi rautavalmisteiden ottamista samanaikaisesti Comtessin kanssa. Pidä ainakin 2–3 tunnin tauko näiden valmisteiden välillä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Älä käytä Comtessia raskauden tai imetyksen aikana. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Comtess yhdessä levodopan kanssa saattaa aiheuttaa verenpaineen laskua, mikä ilmenee pyörrytyksen tai huimauksen tunteena. Ole erityisen varovainen, kun ajat autoa tai käytät koneita tai laitteita.

Lisäksi Comtess-lääkitys yhdessä levodopan kanssa saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja joskus yhtäkkiä nukahtamista.

Mikäli sinulla esiintyy näitä oireita, vältä autolla ajamista ja koneiden käyttöä.

Comtess sisältää soijalesitiiniä ja natriumia

Comtess sisältää soijalesitiiniä. Jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä käytä tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääke sisältää 7,9 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per tabletti. Korkein suositeltu annos (10 tablettia vuorokaudessa) sisältää 79 mg natriumia. Tämä vastaa 4 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Comtess -valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Comtessia käytetään yhdessä levodopaa sisältävien lääkkeiden kanssa (joko levodopa/karbidopa-valmisteiden tai levodopa/benseratsidi-valmisteiden). Voit myös käyttää muita Parkinsonin taudin hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä samanaikaisesti.

Suosittelun Comtess-annos on yksi 200 mg:n tabletti jokaisen levodopa-annoksen yhteydessä. Korkein suositeltu annos on 10 tablettia päivässä eli 2 000 mg:aa Comtessia.

Jos olet dialyysihoidossa munuaisten vajaatoiminnan vuoksi, lääkärisi saattaa määrätä pidemmän annosvälin.

Purkin avaaminen ensimmäistä kertaa: avaa turvasuljin ja paina sitten peukalolla sinettiä, kunnes se murtuu. Ks. kuva 1.

Kuva 1



Käyttö lapsille ja nuorille

Kokemusta Comtessin käytöstä alle 18-vuotiailla potilailla on rajoitetusti. Sen vuoksi Comtessin käyttöä lapsilla tai nuorilla ei voida suositella.

Jos otat enemmän Comtess -valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostustapauksessa ota välittömästi yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai lähimpään sairaalaan.

Jos unohdat ottaa Comtess -valmistetta

Jos unohdat ottaa Comtess-tabletin levodopa-annoksen yhteydessä, jatka lääkitystä ottamalla seuraava Comtess-tabletti seuraavan levodopa-annoksen yhteydessä.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Comtess -valmisteen käytön

Älä lopeta Comtess-hoitoa, ellei lääkäri näin määrää.

Hoidon lopettamisen yhteydessä lääkäri saattaa joutua muuttamaan muiden Parkinsonin taudin lääkkeiden annostusta. Comtessin ja muiden Parkinsonin taudin lääkkeiden käytön äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Ks. kohta 2 **Varoitukset ja varotoimet**.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Yleensä Comtessin aiheuttamat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita.

Jotkin haittavaikutuksista aiheutuvat usein levodopahoidon lisääntyneistä vaikutuksista ja ovat yleisimpiä hoidon alussa. Jos sinulla esiintyy sellaisia vaikutuksia Comtess-hoidon alussa sinun on otettava yhteyttä lääkäriisi, joka saattaa päättää muuttaa levodopa-annostustasi.

Hyvin yleinen (yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- tahattomat liikkeet, jotka häiritsevät tahdonalaisien liikkeiden suorittamista (dyskinesia)
- pahoinvointi
- vaaraton virtsan värjäytyminen punaruskeaksi.

Yleinen (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- liialliset liikkeet (hyperkinesia), Parkinsonin taudin oireiden paheneminen, pitkittyneet lihaskouristukset (dystonia)
- oksentelu, ripuli, vatsakipu, ummetus, suun kuivuminen
- huimaus, väsymys, lisääntynyt hikoilu, kaatuminen
- hallusinaatiot (sellaisten asioiden näkeminen, kuuleminen, tunteminen, haistaminen, joita ei todellisuudessa ole), unettomuus, vilkkaat unet, sekavuus
- sydän- tai valtimosairautapahtumat (esim. rintakipu).

Melko harvinainen (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- sydänkohtaus.

Harvinainen (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- ihottumat
- normaaliarvoista poikkeavia tuloksia maksan toimintakokeissa.

Hyvin harvinainen (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)

- kiihtymys
- vähentynyt ruokahalu, painonlasku
- nokkosihottuma.

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)

- paksunsuolen tulehdus (koliitti), maksatulehdus (hepatiitti), johon liittyy ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus
- ihon, hiusten, parran ja kynsien värjäytyminen.

Kun Comtessia annostellaan korkeammilla annoksilla:

Annoksilla 1 400–2 000 mg päivässä voivat seuravat haittavaikutukset olla yleisempiä

- tahattomat liikkeet
- pahoinvointi
- vatsakipu.

Muita tärkeitä haittavaikutuksia, joita voi esiintyä:

- Comtess levodopan kanssa otettuna voi harvoin aiheuttaa lisääntynyttä uneliaisuutta päiväsaikaan ja äkillisen nukahtamisen.
- Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (MNS) on harvinainen vakava reaktio lääkkeisiin, joita käytetään keskushermostohäiriöiden hoitoon. MNS:lle tyypillisiä piirteitä ovat jäykkyys, lihasnykäykset, vapina, kiihtymys ja sekavuus, kooma, kuume, nopeutunut pulssi ja epävaka verenpaine.
- harvinainen ja vaikea lihassairaus (rabdomyolyyysi), joka aiheuttaa kipua, arkuutta ja heikkoutta lihaksissa ja saattaa johtaa munuaisongelmiin.

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä:

- Hallitsematon tarve toimia mahdollisesti haitallisten mielijohteiden mukaan, kuten:
 - voimakas pelihimo itselle tai perheelle aiheutuvista seurauksista huolimatta
 - muuttunut tai lisääntynyt seksuaalinen mielenkiinto ja käyttäytyminen, esimerkiksi lisääntynyt seksuaalinen halu, joka häiritsee merkittävästi sinua tai muita
 - kontrolloimaton ja liiallinen ostelu tai tuhlaaminen
 - ahmiminen (suurten ruokamäärien syöminen lyhyessä ajassa) tai pakkomielteinen syöminen (syöminen enemmän kuin normaalisti ja enemmän kuin on tarpeen).

Kerro lääkärille, jos sinulla on tällaista käyttäytymistä. Lääkäri keskustele kanssasi oireiden hoito-

tai vähentämiskeinoista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Comtess -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Comtess sisältää

- Vaikuttava aine on entakaponi, jota on 200 mg:aa yhdessä tabletissa.
- Muut aineet tablettiytimessä ovat mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, povidoni ja magnesiumstearaatti.
- Muut aineet kalvopäällysteessä ovat osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, talkki, makrogoli, soijalesitiini, keltainen rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172) ja titaanidioksidi (E 171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Comtess 200 mg kalvopäällysteinen tabletti on ruskehtavan-oranssi, ovaali tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”COMT”. Lääke on pakattu purkkiin.

Pakkauskokoja on neljä (30, 60, 100 tai 175 tabletin pakkaukset). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Suomi

Valmistaja

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Suomi

Orion Corporation Orion Pharma
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Suomi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Orion Corporation
Tél./Tel: +358 10 4261

България

Orion Corporation
Тел.: +358 10 4261

Česká republika

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf.: +45 8614 0000

Deutschland

Orion Pharma GmbH
Jürgen-Töppfer-Straße 46
22763 Hamburg
Tel: +49 40 899 689-0

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: +372 66 44 550

Ελλάδα

Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

España

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

France

Orion Corporation
Tél.: +358 10 4261

Hrvatska

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Ireland

Orion Pharma (Ireland) Ltd.
c/o Allphar Services Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

UAB Orion Pharma
Tel: +370 5 276 9499

Luxembourg/Luxemburg

Orion Corporation
Tél./Tel: +358 10 4261

Magyarország

Orion Corporation
Tel.: +358 10 4261

Malta

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Nederland

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Norge

Orion Pharma AS
Tlf.: +47 40 00 42 10

Österreich

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Polska

Orion Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 8333177

Portugal

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

România

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Slovenija

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Slovenská republika

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Italia

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Κύπρος

Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

Latvija

Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh./Tel: +358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<https://www.ema.europa.eu>.