

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg filmdragerade tabletter

Stalevo 75 mg/18,75 mg/200 mg filmdragerade tabletter

Stalevo 100 mg/25 mg/200 mg filmdragerade tabletter

Stalevo 125 mg/31,25 mg/200 mg filmdragerade tabletter

Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg filmdragerade tabletter

Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg filmdragerade tabletter

Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

50 mg/12,5 mg/200 mg

Varje tablett innehåller 50 mg levodopa, 12,5 mg karbidopa och 200 mg entakapon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 1,2 mg sackaros.

75 mg/18,75 mg/200 mg

Varje tablett innehåller 75 mg levodopa, 18,75 mg karbidopa och 200 mg entakapon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 1,4 mg sackaros.

100 mg/25 mg/200 mg

Varje tablett innehåller 100 mg levodopa, 25 mg karbidopa och 200 mg entakapon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 1,6 mg sackaros.

125 mg/31,25 mg/200 mg

Varje tablett innehåller 125 mg levodopa, 31,25 mg karbidopa och 200 mg entakapon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 1,6 mg sackaros.

150 mg/37,5 mg/200 mg

Varje tablett innehåller 150 mg levodopa, 37,5 mg karbidopa och 200 mg entakapon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 1,9 mg sackaros.

175 mg/43,75 mg/200 mg

Varje tablett innehåller 175 mg levodopa, 43,75 mg karbidopa och 200 mg entakapon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 1,89 mg sackaros.

200 mg/50 mg/200 mg

Varje tablett innehåller 200 mg levodopa, 50 mg karbidopa och 200 mg entakapon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 2,3 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

50 mg/12,5 mg/200 mg

Brun- eller gråröda, runda, konvexa, filmdragerade tabletter utan skåra märkta med "LCE 50" på ena sidan.

75 mg/18,75 mg/200 mg

Ljust brunröda, ovala, filmdragerade tabletter märkta med "LCE 75" på ena sidan.

100 mg/25 mg/200 mg

Brun- eller gråröda, ovala, filmdragerade tabletter utan skåra märkta med "LCE 100" på ena sidan.

125 mg/31,25 mg/200 mg

Ljust brunröda, ovala, filmdragerade tabletter märkta med "LCE 125" på ena sidan.

150 mg/37,5 mg/200 mg

Brun- eller gråröda, avlånga, ellipsformade, filmdragerade tabletter utan skåra märkta med "LCE 150" på ena sidan.

175 mg/43,75 mg/200 mg

Ljust brunröda, ovala, filmdragerade tabletter utan skåra märkta med "LCE 175" på ena sidan.

200 mg/50 mg/200 mg

Mörkt brunröda, ovala, filmdragerade tabletter utan skåra märkta med "LCE 200" på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Stalevo är indicerat för behandling av vuxna patienter med Parkinsons sjukdom och motoriska end-of-dose-fluktuationer, som inte stabiliserats med levodopa/dopadekarboxylas (DDC)-hämmare.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den optimala dagsdosen måste bestämmas individuellt och efter noggrann titrering av levodopadosen för varje enskild patient. Den dagliga dosen bör företrädesvis optimeras genom att använda en av sju tillgängliga tablettstyrkor (50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg, 175 mg/43,75 mg/200 mg eller 200 mg/50 mg/200 mg levodopa/karbidopa/entakapon).

Patienten bör instrueras att ta endast en Stalevo-tablett vid varje doseringstillfälle. Patienter som får mindre än 70-100 mg karbidopa per dag kan oftare uppleva illamående och kräkningar.

Erfarenheten av dygnsdoser över 200 mg karbidopa är begränsad, och den maximala rekommenderade dosen av entakapon är 2000 mg per dag och därför är den maximala dygnsdosen 10 tabletter

för Stalevostyrkorna 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg och 150 mg/37,5 mg/200 mg. Tio tabletter Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg motsvarar 375 mg karbidopa om dagen. För att motsvara denna dagliga karbidopados är den maximala rekommenderade, dagliga dosen Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg 8 tabletter om dagen och Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg 7 tabletter om dagen.

Vanligen ska Stalevo användas för behandling av patienter som behandlas med motsvarande doser av standardberedningar av levodopa/DDC-hämmare och entakapon.

Hur man överför patienter som står på levopdopa/DDC-hämmare (karbidopa eller benserazid)-preparat och entakapontabletter till Stalevo-behandling.

a. Patienter som behandlas med entakapon och standardberedning av levodopa/karbidopa i doser jämförbara med befintliga styrkor av Stalevo kan direkt övergå till motsvarande Stalevo-tabletter. En patient som till exempel tar en tablett 50 mg/12,5 mg levodopa/karbidopa och en tablett entakapon 200 mg fyra gånger dagligen kan ta en tablett 50 mg/12,5 mg/200 mg Stalevo fyra gånger dagligen istället för de vanliga levodopa/karbidopa- och entakapondoserna.

b. Vid start av Stalevo-behandling till patienter som redan behandlas med entakapon och levodopa/karbidopa i doser som inte motsvarar Stalevo tabletter (50 mg/12,5 mg/200 mg eller 75 mg/18,75 mg/200 mg eller 100 mg/25 mg/200 mg eller 125 mg/31,25 mg/200 mg eller 150 mg/37,5 mg/200 mg eller 175 mg/43,75 mg/200 mg eller 200 mg/50 mg/200 mg), bör

doseringen med Stalevo titreras noggrant för optimal klinisk respons. Vid behandlingsstart bör Stalevo justeras till att så nära som möjligt motsvara den dagliga dos levodopa som redan brukas.

c. Vid start av Stalevo-behandling till patienter som redan behandlas med entakapon och levodopa/benserazid i standardberedning, ska behandling med levodopa/benserazid stoppas kvällen före och behandling med Stalevo startas morgonen efter. Startdosen av Stalevo ska antingen tillföra samma mängd av levodopa eller något (5-10%) mer.

Hur man överför patienter som inte står på entakapon till Stalevo-behandling

Vid Parkinsons sjukdom och motoriska end-of-dose-fluktuationer som inte är stabiliserade under pågående behandling med standardberedning av levodopa/DDC-hämmare kan start av Stalevo-behandling med motsvarande levodopadoser som vid pågående behandling övervägas. En direkt överföring från levodopa/DDC-hämmare till Stalevo rekommenderas dock inte för patienter som har dyskinesier eller vars dagliga levodopados är över 800 mg. Hos sådana patienter är det lämpligt att påbörja behandling med entakapon separat (entakapontabletter) och justera levodopadosen vid behov, innan man går över till Stalevo-behandling.

Entakapon förstärker effekten av levodopa. Det kan därför vara nödvändigt att reducera levodopadosen med 10-30% de första dagarna eller veckorna efter behandlingsstart med Stalevo, speciellt till patienter med dyskinesi. Den dagliga dosen av levodopa kan reduceras genom att öka doseringsintervallet

och/eller genom att reducera levodopamängden per dos, beroende på patientens kliniska tillstånd.

Justering av dosen under behandling

Vid ökat behov av levodopa, ska en ökning av doseringsfrekvensen och/eller användning av en annan styrka av Stalevo övervägas, inom dosrekommendationerna.

När lägre levodopados behövs, ska den totala dagliga dosen av Stalevo reduceras antingen genom att reducera doseringsfrekvensen genom att öka tiden mellan doserna, eller genom att reducera Stalevo-styrkan vid något doseringstillfälle.

Om annan levodopaprodukt används samtidigt med Stalevo tabletter, bör den maximala dosrekommendationen följas.

Att avbryta Stalevo-behandling: Om behandling med Stalevo (levodopa/karbidopa/entakapon) avbryts och patienten överförs till behandling med levodopa/DDC-hämmare utan entakapon, är det nödvändigt att justera doseringen av andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom, speciellt levodopa, för att uppnå tillräcklig kontroll av parkinsonsymtom.

Pediatrik population: Säkerhet och effekt av Stalevo till barn under 18 år har inte fastställts. Ingen data finns tillgänglig.

Äldre: Det krävs ingen dosjustering av Stalevo hos äldre.

Nedsatt leverfunktion: Stalevo-behandling till patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion bör ske med försiktighet.

Dosreducering kan vara nödvändig (se avsnitt 5.2). Vid svårt nedsatt leverfunktion se avsnitt 4.3.

Nedsatt njurfunktion: Nedsatt njurfunktion påverkar inte entakapons farmakokinetik. Specifika farmakokinetiska studier av levodopa och karbidopa saknas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Behandling med Stalevo bör därför ske med försiktighet till patienter med svår njurfunktionsnedsättning inklusive de patienter som får dialysbehandling (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Varje tablett ska ges oralt med eller utan föda (se avsnitt 5.2). En tablett innehåller en behandlingsdos och ska sväljas hel.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår leverfunktionsnedsättning.
- Trångvinkelglaukom.
- Feokromocytom.
- Samtidig administrering av Stalevo och icke-selektiva monoaminoxidas (MAO-A och MAO-B)-hämmare (t.ex. fenelzin, tranylcypromin).
- Samtidig administrering av en selektiv MAO-A-hämmare och en selektiv MAO-B-hämmare (se avsnitt 4.5).
- Tidigare förekomst av neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) och/eller icke traumatisk rabdomyolys.

4.4 Varningar och försiktighet

- Stalevo rekommenderas inte för behandling av läkemedelsinducerade extrapyramidala reaktioner.
- Stalevo bör administreras med försiktighet till patienter med ischemisk hjärtsjukdom, allvarlig kardiovaskulär sjukdom, lungsjukdom, bronkialastma, njursjukdomar eller endokrina sjukdomar, tidigare magsår eller tidigare kramper.
- Hos patienter med tidigare hjärtinfarkt som har kvarstående nodal förmaksarytmi eller ventrikulärrytmi, bör hjärtfunktionen monitoreras framför allt under initial dosjustering.
- Alla patienter som behandlas med Stalevo bör övervakas noga med hänsyn till utveckling av mentala förändringar, depressioner med självmordstendenser eller annat allvarligt asocialt beteende. Patienter med tidigare eller aktuella psykos er bör behandlas med försiktighet.
- Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel med dopaminreceptorblockerande egenskaper, speciellt D₂-receptorantagonister, bör ske med försiktighet, och patienten bör observeras noga avseende avtagande antiparkinsonseffekt eller förvärrade parkinsonsymtom.
- Patienter med kroniskt vidvinkelglaukom kan behandlas med Stalevo, under förutsättning att försiktighet iakttas och att det intraokulära trycket är välkontrollerat och att patienten övervakas noga med hänsyn till förändringar i det intraokulära trycket.
- Stalevo kan inducera ortostatisk hypotension. Stalevo bör därför ges med försiktighet till patienter som använder andra läkemedel som kan ge ortostatisk hypotension.
- Entakapon tillsammans med levodopa har associerats med somnolens och plötsligt uppträdande sömnattacker hos

patienter med Parkinsons sjukdom och försiktighet ska därför iakttas vid bilkörning eller användning av maskiner (se avsnitt 4.7).

- I kliniska prövningar var dopaminerga biverkningar, t.ex. dyskinesi, vanligare bland patienter som fick entakapon och dopaminagonister (såsom bromokriptin), selegilin eller amantadin, jämfört med de som erhöll placebo med denna kombination. Doseringen av andra läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom kan behöva justeras när Stalevo-behandling inleds hos en patient som inte behandlas med entakapon.
- Rabdomyolys, sekundärt efter svåra dyskinesier eller neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) har vid enstaka tillfällen observerats hos patienter med Parkinsons sjukdom. Därför bör abrupt dosreducering eller utsättning av levodopa övervakas noga, särskilt hos patienter som också använder neuroleptika. NMS, inklusive rabdomyolys och hypertermi kännetecknas av motoriska symtom (rigiditet, myokloni, tremor), förändringar av mental status (t.ex. agitation, förvirring, koma), hypertermi, autonom dysfunktion (takykardi, instabilt blodtryck) och förhöjt serumkreatininfosfokinas. I individuella fall förekommer endast en del av dessa symtom och/eller fynd. Tidig diagnos är viktig för lämplig behandling av NMS. Ett syndrom som liknar NMS inkluderande rigiditet, förhöjd kroppstemperatur, mentala förändringar och förhöjt serumkreatininfosfokinas har rapporterats vid abrupt utsättning av läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom. Varken NMS eller rabdomyolys har rapporterats i samband med entakaponbehandling i kontrollerade prövningar med abrupt utsättning av entakapon. Sedan marknadsintroduktionen av entakapon har enskilda fall av NMS rapporterats, speciellt efter abrupt reducering eller

utsättning av entakapon och andra samtida dopaminerga läkemedel. Då det anses motiverat, bör byte från Stalevo till levodopa och DDC-hämmare utan entakapon, eller annan dopaminerg behandling, ske långsamt och en höjning av levodopadosen kan bli nödvändig.

- Vid behov av generell anestesi kan behandlingen med Stalevo fortsätta så länge patienten får inta vätska och läkemedel peroralt. Om behandlingen måste stoppas tillfälligt, kan Stalevo-behandlingen återupptas med samma dagliga dos som tidigare så snart perorala läkemedel kan tas.
- Periodisk utvärdering av leverfunktion, blodbildning, kardiovaskulära funktioner och njurfunktion rekommenderas vid längre tids behandling med Stalevo.
- För patienter med diarré rekommenderas uppföljning av vikt för att undvika en potentiellt kraftig viktninskning. Långvarig eller ihållande diarré som uppkommer under användning av entakapon kan vara ett tecken på kolit. Vid långvarig eller ihållande diarré ska läkemedlet sättas ut och lämplig medicinsk behandling och utredning övervägas.
- Patienter bör regelbundet monitoreras för utvecklingen av impulskontrollstörningar. Patienter och omhändertagare ska göras uppmärksamma på att beteendesymtom på impulskontrollstörningar inklusive patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande eller köpande, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter behandlade med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar som innehåller levodopa inklusive Stalevo. Översyn av behandlingen rekommenderas om sådana symtom uppstår.
- Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendesjukdom som leder till en överdriven användning av

läkemedlet hos vissa patienter som behandlas med karbidopa/levodopa. Innan behandling påbörjas ska patienter och vårdgivare varnas för den potentiella risken att utveckla DDS (se även avsnitt 4.8).

- För patienter som upplever progressiv anorexi, asteni och viktnedgång inom en relativt kort tid bör det övervägas att utföra en medicinsk utvärdering inklusive undersökning av leverfunktionen.
- Levodopa/karbidopa kan förorsaka falskt positiva resultat när teststickor används för kontroll av ketoner i urinen, denna reaktion ändras inte när man kokar urinprovet. Användning av glukosoxidasmetoder kan ge falskt negativa resultat för glykosuri.
- Stalevo innehåller sackaros, varför patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd inte bör använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom: Hittills finns inga indikationer på interaktioner som skulle kunna hindra samtidig användning av standardläkemedel vid behandling av Parkinsons sjukdom och Stalevo. Höga doser av entakapon kan påverka absorptionen av karbidopa. Inga interaktioner har dock observerats vid den rekommenderade doseringen (200 mg entakapon upp till 10 gånger dagligen). Inga interaktioner observerades mellan entakapon och selegilin vid studier med upprepad tillförsel till parkinsonpatienter som behandlades med levodopa/DDC-hämmare. När Stalevo används med selegilin bör den dagliga selegilindosen inte överskrida 10 mg.

Försiktighet bör iakttas när följande läkemedel administreras samtidigt med levodopabehandling.

Antihypertensiva: Symtomatisk postural hypotoni kan inträffa när patienter som redan behandlas med antihypertensiva läkemedel får levodopa som tillägg. Dosjustering av det antihypertensiva läkemedlet kan behövas.

Antidepressiva: Reaktionen såsom hypertoni och dyskinesi har i sällsynta fall rapporterats vid samtidig användning av tricykliskt antidepressiva läkemedel och levodopa/karbidopa. I enkeldosstudier med friska frivilliga iaktogs inga farmakodynamiska interaktioner mellan entakapon och imipramin eller mellan entakapon och moklobemid. Ett signifikant antal patienter med Parkinsons sjukdom har behandlats med kombinationen levodopa, karbidopa och entakapon tillsammans med åtskilliga aktiva läkemedel, inkluderande MAO-A-hämmare, tricykliskt antidepressiva, noradrenalinåterupptagshämmare såsom desipramin, maprotilin och venlafaxin och läkemedel som metaboliseras av katekol-O-metyltransferas (COMT) (t.ex. föreningar med katekolstruktur, paroxetin). Inga farmakodynamiska interaktioner har observerats. Försiktighet bör emellertid iakttas när dessa läkemedel används samtidigt med Stalevo (se avsnitt 4.3 och avsnitt 4.4).

Andra aktiva substanser: Dopaminreceptorantagonister (t.ex. vissa antipsykotika och antiemetika), fenytoin och papaverin kan reducera den terapeutiska effekten av levodopa. Patienter som tar dessa läkemedel tillsammans med Stalevo bör observeras noga beträffande förlust av terapeutiskt svar.

På grund av entakapons affinitet till cytokrom P450 2C9 *in vitro* (se avsnitt 5.2), kan Stalevo eventuellt påverka läkemedel vars metabolism är beroende av detta isoenzym, såsom S-warfarin. I en interaktionsstudie med friska frivilliga, förändrade dock entakapon inte plasmanivåerna av S-warfarin, medan AUC för R-warfarin ökade i genomsnitt med 18% (konfidensintervall₉₀ 11-26%).

INR-värdena ökade i genomsnitt med 13% (konfidensintervall₉₀ 6-19%). Kontroll av INR rekommenderas därför då behandling med Stalevo inleds hos patienter som får warfarin.

Andra former av interaktioner: Då levodopa konkurrerar med vissa aminosyror kan absorptionen av Stalevo försämrats hos patienter med högproteindiet.

Levodopa och entakapon kan kelatbinda järn i magtarmkanalen. Därför bör Stalevo och järnpreparat tas med minst 2-3 timmars mellanrum (se avsnitt 4.8).

In vitro-data: Entakapon binds till humanalbumins bindningsställe II, som även binder flera andra läkemedel, såsom diazepam och ibuprofen. Enligt *in vitro*-studier förväntas ingen signifikant undanträngning ske vid terapeutiska koncentrationer av dessa läkemedel. Följaktligen finns det idag inga indikationer på sådana interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av levodopa/karbidopa/entakapon-kombinationen till gravida kvinnor. Djurstudier på de enskilda föreningarna har visat

reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Potentiell risk för människa är okänd. Stalevo bör inte ges under graviditet om inte fördelarna för modern överväger eventuella risker för fostret.

Amning

Levodopa utsöndras i bröstmjolk hos människa. Det har visats att laktationen hämmas under levodopabehandling. Karbidopa och entakapon utsöndrades i mjolk hos djur, men det är inte känt om de utsöndras i bröstmjolk hos människa. Säkerheten beträffande levodopa, karbidopa eller entakapon är inte känd hos barn. Amning bör undvikas vid behandling med Stalevo.

Fertilitet

I prekliniska studier med enbart entakapon, karbidopa eller levodopa sågs inga biverkningar med avseende på fertilitet. Fertilitetsstudier på djur har inte utförts med kombinationen entakapon, levodopa och karbidopa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Stalevo kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Levodopa, karbidopa och entakapon kan tillsammans orsaka yrsel och symtomatisk ortostatism. Försiktighet bör iakttas vid bilkörning eller användning av maskiner.

Patienter som behandlas med Stalevo och uppvisar somnolens och/eller plötsligt inträdande sömnepisoder ska instrueras att avstå från bilkörning eller deltagande i aktiviteter där nedsatt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t.ex. användning av maskiner) tills sådana återkommande episoder har upphört (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna med Stalevo är dyskinesier som drabbar cirka 19% av patienterna; gastrointestinala symtom inklusive illamående och diarré förekom hos ca 15% respektive 12% av patienterna, smärta i muskler och bindväv förekommer hos cirka 12% av patienter, och ofarlig rödbrun missfärgning av urinen (kromaturi) förekommer hos cirka 10% av patienterna. Allvarliga händelser för gastrointestinal blödning (mindre vanliga) och angioödem (sällsynt) har identifierats från kliniska prövningar med Stalevo eller entakapon i kombination med levodopa / DDC-hämmare. Allvarliga hepatit med huvudsakligen kolestatiska drag, rabdomyolys och neuroleptiskt malignt syndrom kan förekomma med Stalevo trots att inget fall har identifierats från kliniska prövningar.

b. Lista med biverkningar i tabellform

Följande biverkningar, angivna i tabell 1, har sammanställts både från poolade data från elva dubbelblinda kliniska prövningar bestående av 3230 patienter (1810 behandlas med Stalevo eller entakapon i kombination med levodopa / DDC-hämmare, och 1420 behandlades med placebo i kombination med levodopa / DDC-hämmare eller kabergolin i kombination med levodopa / DDChämmare), och från data erhållet efter marknadsföringsgodkännande sedan entakapon i kombination tillsammans med levodopa / DDC-hämmare introducerades till marknaden.

Biverkningarna är ordnade under rubriker efter frekvens, med de mest frekventa först, enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1 / 10$), vanliga ($\geq 1 / 100$ till $<1 / 10$), mindre vanliga ($\geq 1 / 1\,000$

till $<1 / 100$), sällsynta ($\geq 1 / 10\,000$ till $<1 / 1\,000$), mycket sällsynta ($<1 / 10\,000$), frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data, eftersom ingen god uppskattning kan härledas från kliniska provningar eller epidemiologiska studier).

Tabell 1. Biverkningar

Blodet och lymfsystemet

Vanliga:	Anemi
Mindre vanliga:	Trombocytopeni

Metabolism och nutrition

Vanliga:	Viktminskning *, minskad aptit *
----------	----------------------------------

Psykiska störningar

Vanlig:	Depression, hallucinationer, förvirringstillstånd *, onormala drömmar *, ångest, sömnlöshet
Mindre vanliga:	Psykos, agitation *
Frekvens okänd:	Självmondsbeteenden, dopaminergt dysregleringssyndrom

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga:	Dyskinesi *
Vanliga:	Parkinsonism förvärras (t.ex. bra dykinesi) *, tremor, om och stänga av fenomen, dystoni, psykisk försämring (t.ex. minne njurfunktion, demens), sömnhet, yrsel *, huvudvärk

Frekvens okänd:

Malignt neuroleptikasyndrom *

Ögon

Vanliga:

Dimsyn

Hjärtat

Vanliga:

Ischemisk hjärtsjukdom, andra än hjärtinfarkt (t.ex. angina pectoris) **, oregelbunden hjärtrytm

Mindre vanliga:

Hjärtinfarkt **

Blodkärl

Vanliga:

Ortostatisk hypotension, hypertension

Mindre vanliga:

Gastrointestinal blödning

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga:

Dyspné

Magtarmkanalen

Mycket vanliga:

Diarré *, illamående *

Vanliga:

Förstoppning *, kräkningar *, dyspepsi, buksmärta och obehag *, muntorrhet *

Mindre vanliga:

Kolit *, dysfagi

Lever och gallvägar

Mindre vanliga:

Onormal leverfunktion *

Frekvens okänd:

Hepatit med i huvudsak
kolestatisk funktioner (se avsnitt
4.4) *

Hud och subkutan vävnad

Vanlig:	Utslag *, hyperhidros
Mindre vanliga:	Missfärgningar än urin (t.ex. hud, naglar, hår, svett) *
Sällsynta:	Angioödem
Frekvens okänd:	Urtikaria *

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga:	Muskler, muskler och bindväv smärta *
Vanliga:	Muskelkramper, artralgi
Frekvens okänd:	Rabdomyolys *

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga:	Kromaturi *
Vanliga:	Urinvägsinfektion
Mindre vanliga:	Urinretention

Allmänna symtom och / eller symtom

Vanliga:	Bröstsmärta, perifert ödem, fall, gånggrubbning, asteni, bröstsmärtor, trötthet
Mindre vanliga:	Sjukdomskänsla

* Biverkningar som hänför sig huvudsakligen till entakapon eller oftare (av frekvensen skillnad på minst 1 % i de kliniska prövningarna) med entakapon än levodopa / DDC-hämmare ensam. Se avsnitt c.

** Incidensen av hjärtinfarkt och andra händelser av ischemiska hjärtsjukdomar (0,43 % och 1,54 % respektive) härrör från en analys av 13 dubbel-blinda studier på 2082 patienter med "end-of-dose motoriska fluktuationer som fick entakapon.

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar som främst hänför sig till entakapon eller är vanligare med entakapon än levodopa / DDC-hämmare ensam är markerade med en asterisk i tabell 1, avsnitt 4.8b. Vissa av dessa biverkningar är relaterade till ökad dopaminerg aktivitet (t.ex. dyskinesi, illamående och kräkningar) och uppträder vanligtvis i början av behandlingen. Minskning av levodopadosen minskar svårighetsgrad och frekvens av dessa dopaminerga reaktioner. Få biverkningar är kända för att direkt hänföras till den aktiva substansen entakapon inklusive diarré och rödbrun missfärgning av urinen.

Entakapon kan i vissa fall även orsaka missfärgning av t.ex. hud, naglar, hår och svett. Andra biverkningar med en asterisk i tabell 1, i avsnitt 4.8b baseras antingen på att de är mer frekvent förekommande (av frekvensen skillnad på minst 1%) i de kliniska prövningarna med entakapon än levodopa / DDCl ensamt eller enskilda säkerheterapporter som mottagits efter introduktion av entakapon på marknaden.

Krampanfall har förekommit i enstaka fall vid behandling med levodopa/karbidopa, ett orsakssamband med levodopa/karbidopa-behandling har emellertid inte fastställts.

Impulskontrollstörningar: Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande eller köpande, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter behandlade med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar som innehåller levodopa inklusive Stalevo (se avsnitt 4.4).

Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendesjukdom som ses hos vissa patienter vilka behandlas med karbidopa/levodopa. Berörda patienter uppvisar ett mönster av dopaminergt läkemedelsmissbruk med doser högre än det som krävs för att kontrollera motoriska symptom, vilket i vissa fall kan resultera i svåra dyskinesier (se även avsnitt 4.4).

Entakapon tillsammans med levodopa har associerats med enskilda fall av uttalad somnolens dagtid och plötsliga sömnattacker.

4.9 Överdoser

Data efter marknadsintroduktionen inkluderar enstaka fall av överdosering där den högsta rapporterade dagsdosen levodopa och entakapon har varit minst 10 000 mg respektive 40 000 mg. Akuta symptom och tecken i dessa fall inkluderade agitation, förvirring, koma, bradykardi, ventrikulär takykardi, Cheyne-Stokes andning, missfärgning av hud, tunga och konjunktiva samt missfärgad urin.

Behandling av akut överdosering med Stalevo är densamma som

för akut överdos med levodopa. Pyridoxin kan emellertid inte motverka effekterna av Stalevo. Sjukhusvård förordas och generella åtgärder ska utföras med omedelbar ventrikeltömning och upprepad kolbehandling en tid. Detta kan framför allt öka eliminationen av entakapon genom att reducera dess upptag/återupptag från magtarmkanalen. Tillräcklig respiratorisk, cirkulatorisk och renal funktion bör övervakas noga och lämpliga stödåtgärder ges. EKG-övervakning bör ske och patienten bör följas noggrant för eventuell utveckling av arytmi. Behandling med antiarytmiläkemedel bör ges vid behov. Möjligheten att patienten har tagit ytterligare andra läkemedel förutom Stalevo bör beaktas. Värdet av dialysbehandling vid överdosering är inte känt.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid parkinsonism, dopa, inklusive kombinationer med dekarboxylashämmare,
ATC-kod: N04B A03

Enligt nuvarande kunskap är symtomen vid Parkinsons sjukdom relaterade till brist på dopamin i *corpus striatum*. Dopamin passerar inte blod-hjärnbarriären. Levodopa, som är prodrug till dopamin, passerar blod-hjärnbarriären och lindrar sjukdomssymtomen. Då levodopa till största delen metaboliseras perifert når därför bara en liten del av den givna dosen det centrala nervsystemet när levodopa ges utan metaboliska enzymhämmare.

Karbidopa och benserazid är perifera DDC-hämmare, vilka reducerar den perifera metabolismen av levodopa till dopamin och följaktligen blir mer levodopa tillgängligt för hjärnan. När dekarboxyleringen av levodopa reduceras av den samtidiga

administreringen av DDC-hämmare, kan en lägre dos av levodopa ges och frekvensen av biverkningar som t.ex. illamående reduceras.

Med hämning av dekarboxylas med en DDC-hämmare blir katekol-O-metyltransferas (COMT) perifer huvudmetaboliseringsväg för levodopa. COMT katalyserar omvandlingen av levodopa till 3-O-metyldopa (3-OMD), en potentiellt skadlig metabolit av levodopa. Entakapon är en reversibel, specifik och huvudsakligen perifert verkande COMT-hämmare som är framtagen för samtidig administrering med levodopapreparat. Entakapon reducerar clearance av levodopa från blodet och detta leder till en ökning av ytan under kurvan (AUC) i den farmakokinetiska profilen för levodopa. Därigenom förstärks och förlängs det kliniska svaret av varje levodopados.

Den terapeutiska effekten av Stalevo är visad i två dubbelblinda fas III-studier där 376 patienter med Parkinsons sjukdom och motoriska end-of-dose-fluktuationer behandlades antingen med entakapon eller placebo till varje dos av levodopa/DDC-hämmare. Patienterna noterade i dagböcker daglig "on-tid" med eller utan entakapon. I den första studien ökade entakapon genomsnittlig daglig "on-tid" med 1 timme och 20 minuter (konfidensintervall_{95%} 45 minuter, 1 timme 56 minuter) från baslinjen. Detta motsvarade en 8,3%-ig ökning i andelen daglig "on-tid". Motsvarande reduktion i daglig "off-tid" var 24% i entakapongruppen och 0% i placebogruppen. I den andra studien, ökade den genomsnittliga andelen "on-tid" med 4,5% (konfidensintervall_{95%} 0,93%, 7,97%) från baslinjen. Detta kan överföras till en genomsnittlig ökning av 35 minuter i daglig "on-tid". Motsvarande daglig "off-tid" reducerades med 18% med entakapon och med 5% med placebo. Eftersom effekterna av

Stalevo-tabletter är ekvivalent med entakapon 200 mg tabletter administrerade samtidigt med kommersiellt tillgängliga standardformulerade karbidopa/levodopa-preparat i motsvarande doser, kan dessa resultat också användas för att beskriva effekten av Stalevo.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna egenskaper hos den aktiva substansen

Absorption/distribution: Det föreligger påtagliga inter- och intraindividuell variationer i absorption av levodopa, karbidopa och entakapon. Både levodopa och entakapon absorberas och elimineras snabbt. Karbidopa absorberas och elimineras något långsammare jämfört med levodopa. Biotillgängligheten för levodopa är 15-33%, för karbidopa 40-70% och för entakapon 35% efter en 200 mg peroral dos, när de ges var för sig utan de två andra substanserna. Måltider rika på stora neutrala aminosyror kan fördröja och reducera absorptionen av levodopa. Föda påverkar inte absorptionen av entakapon signifikant. Distributionsvolymerna för både levodopa (V_d 0,36–1,6 l/kg) och entakapon ($V_{d_{ss}}$ 0,27 l/kg) är relativt små. För karbidopa finns inga tillgängliga data.

Levodopa är bara i liten grad, cirka 10-30%, bundet till plasmaproteiner, karbidopa är bundet cirka 36%, medan entakapon i hög grad är bundet till plasmaproteiner (cirka 98%), främst albumin. Vid terapeutiska koncentrationer tränger inte entakapon bort andra högggradigt proteinbundna läkemedel (t.ex. warfarin, salicylsyra, fenylbutazon eller diazepam) från bindningsställena. Entakapon trängs heller inte i någon signifikant grad bort av något av dessa läkemedel vid terapeutiska eller högre koncentrationer.

Biotransformering och elimination: Levodopa metaboliseras i hög grad till olika metaboliter, där dekarboxylering med dopadekarboxylas (DDC) och O-metylering med katekol-O-metyltransferas (COMT) är de viktigaste metaboliseringsvägarna.

Karbidopa metaboliseras till två huvudmetaboliter vilka utsöndras i urinen som glukuronider och okonjugerade föreningar. Oförändrad karbidopa utgör 30% av den totala utsöndringen i urinen.

Entakapon metaboliseras nästan fullständigt före utsöndring via urinen (10-20%) och via galla/faeces (80-90%).

Huvudmetabolismvägen är glukuronidering av entakapon och dess aktiva metabolit, cis-isomeren, som utgör cirka 5% av totala plasmamängden.

Totala clearance för levodopa ligger i området 0,55–1,38 l/kg/tim och för entakapon i området 0,70 l/kg/tim. Halveringstiden för eliminering ($t_{1/2}$) är 0,6–1,3 timmar för levodopa, 2-3 timmar för karbidopa och 0,4–0,7 timmar för entakapon, när de ges var för sig.

P.g.a. korta eliminationshalveringstider, uppstår ingen verklig ackumulering av levodopa eller entakapon vid upprepad administrering.

Data från *in vitro*-studier med humana levermikrosomberedningar indikerar att entakapon hämmar cytokrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$).

Entakapon visade låg eller ingen hämning av andra typer av P450-isoenzymmer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A och CYP2C19) se avsnitt 4.5.

Egenskaper hos patienter

Äldre: Absorptionen av levodopa, när det administreras utan karbidopa och entakapon, är större och eliminationen långsammare hos äldre än hos yngre personer. Emellertid är absorptionen av levodopa lika för äldre och yngre personer när levodopa kombineras med karbidopa, men AUC är fortfarande 1,5 gånger större hos äldre p.g.a. reducerad DDC-aktivitet och lägre clearance vid åldrandet. Det är ingen signifikant skillnad i AUC för karbidopa eller entakapon mellan yngre (45–64 år) och äldre (65–75 år).

Kön: Levodopas biotillgänglighet är signifikant högre hos kvinnor än hos män. I farmakokinetiska studier med Stalevo var levodopas biotillgänglighet högre för kvinnor än för män, huvudsakligen beroende på skillnaden i kroppsvikt, medan det inte var några könsskillnader för karbidopa och entakapon.

Nedsatt leverfunktion: Entakapons metabolism är långsammare hos patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B), vilket medför förhöjd plasmakoncentration av entakapon i både absorptions- och elimineringsfaserna (se avsnitt 4.2 och 4.3). Inga särskilda farmakokinetiska studier finns rapporterade för karbidopa och levodopa beträffande patienter med nedsatt leverfunktion, men det är tillrådligt att Stalevo bör ges med försiktighet till patienter med milt eller måttligt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion: Nedsatt njurfunktion påverkar inte entakapons farmakokinetik. Inga särskilda farmakokinetiska studier finns rapporterade för levodopa och karbidopa hos patienter med nedsatt njurfunktion. Ett längre doseringsintervall med Stalevo bör emellertid övervägas för patienter som genomgår dialysbehandling (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier på levodopa, karbidopa och entakapon testade ensamma eller i kombination tyder inte på några särskilda risker för människa, baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxiska effekter vid upprepad dosering, genotoxicitet och karcinogenicitet. I toxicitetsstudier med upprepad dosering av entakapon har anemi observerats, förmodligen beroende på entakapons förmåga att kelatbinda järn. Beträffande reproduktionstoxicitet av entakapon har minskad fostervikt och en något fördröjd skelettutveckling observerats hos kaniner vid systemexponering inom det terapeutiska intervallet. Både levodopa och kombinationen karbidopa och levodopa har orsakat visceral- och skelettdeformationer hos kaniner.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Majsstärkelse

Mannitol (E421)

Povidon K 30 (E1201)

Filmdragering av 50/12,5/200 mg, 100/25/200 mg and 150/37,5/200 mg:

Glycerol (85 procent) (E422)

Hypromellos

Magnesiumstearat

Polysorbat 80

Röd järnoxid (E172)

Sackaros

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Filmdragering av 75/18,75/200 mg, 125/31,25/200 mg, 175/43,75/200 mg and 200/50/200 mg:

Glycerol (85 procent) (E422)

Hypromellos

Magnesiumstearat

Polysorbat 80

Röd järnoxid (E172)

Sackaros

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med barnsäkert PP-lock.

Förpackningsstorlekar av 50/12,5/200 mg, 100/25/200 mg and 150/37,5/200 mg:

10, 30, 100, 130, 175 och 250 tabletter.

Förpackningsstorlekar av 75/18,75/200 mg, 125/31,25/200 mg, 175/43,75/200 mg and 200/50/200 mg:

10, 30, 100, 130 och 175 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg/12,5 mg/ 200 mg EU/1/03/260/001-004, EU/1/03/260/013, EU/1/03/260/016, 75 mg/18,75 mg/200 mg EU/1/03/260/024-028 100 mg/25 mg/200 mg EU/1/03/260/005-008, EU/1/03/260/014, EU/1/03/260/017, 125 mg/31,25 mg/200 mg EU/1/03/260/029-033, 150 mg/37,5 mg/200 mg EU/1/03/260/009-012, EU/1/03/260/015,

EU/1/03/260/018, 175 mg/43,75 mg/200 mg EU/1/03/260/034-038,
200 mg/50 mg/200 mg EU/1/03/260/019-023

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 17 oktober 2003

Datum för den senaste förnyelsen: 17 oktober 2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-11-25

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska
läkemedelsmyndighetens webbplats:

<http://www.ema.europa.eu>