

Dazonay

R_x F_f

Sandoz AS

Filmdragerad tablett 75 mg/18,75 mg/200 mg

Aktiva substanser:

Entakapon

Karbidopa (vattenfri)

Levodopa

ATC-kod:

N04BA03

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Dazonay filmdragerad tablett 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, 200 mg/50 mg/200 mg, 50 mg/12,5 mg/200 mg och 75 mg/18,75 mg/200 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2016-01-28.

Indikationer

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

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Svår leverfunktionsnedsättning.
- Trångvinkelglaukom.
- Feokromocytom.
- Samtidig administrering av Dazonay 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 Interaktioner).
- Tidigare förekomst av neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) och/eller icke traumatisk rabdomyolys.

Dosering

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 Dazonay-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 Dazonay-styrkorna 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 Dazonay 150 mg/37,5 mg/200 mg motsvarar 375 mg karbidopa om dagen. För att motsvara denna dagliga karbidopados är den maximala rekommenderade dosen Dazonay 175 mg/43,75 mg/200 mg 8 tabletter om dagen och Dazonay 200 mg/50 mg/200 mg 7 tabletter om dagen.

Vanligen ska Dazonay 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 Dazonay-behandling.

a. Patienter som behandlas med entakapon och standardberedning av levodopa/karbidopa i doser jämförbara med befintliga styrkor av Dazonay kan direkt övergå till motsvarande Dazonay-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 Dazonay fyra gånger dagligen istället för de vanliga levodopa/karbidopa- och entakapondoserna.

b. Vid start av Dazonay-behandling till patienter som redan behandlas med entakapon och levodopa/karbidopa i doser som inte motsvarar Dazonay 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) tabletter, bör doseringen med Dazonay titreras noggrant för optimal klinisk respons. Vid behandlingsstart bör Dazonay justeras till att så nära som möjligt motsvara den dagliga dos levodopa som redan brukas.

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

Hur man överför patienter som inte står på entakapon till Dazonay-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 Dazonay-behandling med motsvarande levodopadoser som vid pågående behandling övervägas. En direkt överföring från

levodopa/DDC-hämmare till Dazonay 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 Dazonay-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 Dazonay, 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 Dazonay övervägas, inom dosrekommendationerna.

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

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

Att avbryta Dazonay-behandling: Om behandling med Dazonay (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 Dazonay till barn under 18 år har inte fastställts. Ingen data finns tillgänglig.

Äldre personer: Det krävs ingen dosjustering av Dazonay hos äldre personer

Patienter med nedsatt leverfunktion: Dazonay-behandling till patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion bör ske med försiktighet. Dosreducering kan vara nödvändig (se avsnitt Farmakokinetik). Vid svårt nedsatt leverfunktion, se avsnitt Kontraindikationer .

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

Administreringssätt

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

Varningar och försiktighet

- Dazonay rekommenderas inte för behandling av läkemedelsinducerade extrapyramidala reaktioner.
- Dazonay 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 Dazonay bör övervakas noga med hänsyn till utveckling av mentala förändringar, depressioner med självmordstendenser eller annat allvarligt asocialt beteende. Patienter med tidigare eller aktuella psykosor 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 Dazonay, 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.

- Dazonay kan inducera ortostatisk hypotension. Dazonay 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 Trafik).
- 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 Dazonay-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 Dazonay 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 Dazonay fortsätta så länge patienten får inta vätska och läkemedel peroralt. Om behandlingen måste stoppas tillfälligt, kan Dazonay-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 Dazonay.
- 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 Dazonay. Översyn av behandlingen rekommenderas om sådana symtom uppstår.

- För patienter som upplever progressiv anorexi, asteni och viktminskning 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.
- Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, Lapp laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorptio bör inte använda detta läkemedel.

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 levodopa/karbidopa/entakapon. 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 upprepade tillförelser till parkinsonpatienter som

behandlades med levodopa/DDC-hämmare. När Dazonay 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 iakttogs 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 Dazonay (se avsnitt Kontraindikationer och avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Dazonay bör observeras noga beträffande förlust av terapeutiskt svar.

På grund av entakapons affinitet till cytokrom P450 2C9 *in vitro* (se avsnitt Farmakokinetik), kan Dazonay 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 %). INRvärdena ökade i genomsnitt med 13 % (konfidensintervall₉₀ 6-19 %). Kontroll av INR rekommenderas därför då behandling med Dazonay inleds hos patienter som får warfarin.

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

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

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.

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 Prekliniska uppgifter). Potentiell risk för människa är okänd. Dazonay 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 Dazonay.

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.

Trafik

Dazonay 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 Dazonay 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 Varningar och försiktighet).

Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna med levodopa/karbidopa/entakapon är dyskinesier som drabbar cirka 19 % av patienterna; gastrointestinala symtom inklusive illamående och diarré förekom hos ca 15 % respektive 12 % av patienterna, muskulär smärta, muskuloskeletal smärta och bindvävssmärta förekommer hos cirka 12 % av patienterna, och ofarlig rödbrun missfärgning av urinen (kromaturi) förekommer hos cirka 10 % av patienterna. Allvarlig gastrointestinal blödning (mindre vanligt) och angioödem (sällsynt) har identifierats från kliniska prövningar med levodopa/karbidopa/entakapon eller entakapon i kombination med levodopa / DDC-hämmare. Allvarlig hepatit med huvudsakligen kolestatiska drag, rabdomyolys och neuroleptiskt malignt syndrom kan förekomma med levodopa/karbidopa/entakapon 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 levodopa/karbidopa/entakapon 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 / DDC-hämmare), 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 prövningar eller epidemiologiska studier) .

Tabell 1. Biverkningar

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Anemi

Mindre vanliga: Trombocytopeni

Metabolism och nutrition

Vanliga: Viktminskning*, minskad aptit*

Psykiska störningar

Vanliga: Depression, hallucinationer, förvirringstillstånd*, onormala drömmar*, ångest, sömnlöshet

Mindre vanliga: Psykos, agitation*

Frekvens okänd: Självmordsbeteenden

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Dyskinesi*

Vanliga: Parkinsonism förvärras (t.ex. bradykinesi)*, tremor, on-off-fenomen, dystoni, psykisk försämring (t.ex. minne njurfunktion, demens), sömnlöshet, 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, bröstorg 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 Varningar och försiktighet)*

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Utslag*, hyperhidros

Mindre vanliga: Missfärgningar av annat än urin (t.ex. hud, naglar, hår, svett)*

Sällsynta: Angioödem

Frekvens okänd: Urtikaria*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga: Smärta i muskler, muskuloskeletala systemet 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 vid administreringsstället

Vanliga: Bröstsmärta, perifert ödem, fall, gångrubbning, asteni, 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 Biverkningar. 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 Biverkningar baseras antingen på att de är mer frekvent förekommande (av frekvensen skillnad på minst 1 %) i de kliniska prövningarna med

entakapon än levodopa / DDCI 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 Dazonay (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

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 symtom 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 Dazonay är densamma som för akut överdos med levodopa. Pyridoxin kan emellertid inte

motverka effekterna av Dazonay. 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 arytm. Behandling med antiarytmiläkemedel bör ges vid behov. Möjligheten att patienten har tagit ytterligare andra läkemedel förutom Dazonay bör beaktas. Värdet av dialysbehandling vid överdosering är inte känt.

Farmakodynamik

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 samtidigt

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 levodopa/karbidopa/entakapon 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 "ontid" 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 placebogrupper. 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 levodopa/karbidopa/entakapon 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 levodopa/karbidopa/entakapon.

Farmakokinetik

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, fenylobutazon eller diazepam) från bindningsställena. Entakapon trängs heller inte i någon signifikant grad bort av något av dessa läkemedel vid terapeutiska eller högre koncentrationer.

Metabolism och eliminering: 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 elimineringshalveringstider, 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 (IC₅₀~4 µM). Entakapon visade låg eller ingen hämning av andra typer av P450-isoenzymmer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A och CYP2C19), se avsnitt Interaktioner.

Egenskaper hos patienter

Äldre personer: Absorptionen av levodopa, när det administreras utan karbidopa och entakapon, är större och eliminationen långsammare hos äldre personer än hos yngre personer. Emellertid är absorptionen av levodopa lika för äldre personer och yngre personer när levodopa kombineras med karbidopa, men AUC är fortfarande 1,5 gånger större hos äldre personer 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 personer (65–75 år).

Kön: Levodopas biotillgänglighet är signifikant högre hos kvinnor än hos män. I farmakokinetiska studier med levodopa/karbidopa/entakapon 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 Dosering och administrationsätt och Kontraindikationer). Inga särskilda farmakokinetiska studier finns rapporterade för karbidopa och levodopa beträffande patienter med nedsatt leverfunktion, men det är tillrådligt att Dazonay bör ges med försiktighet till patienter med milt eller måttligt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunkton: 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 Dazonay bör emellertid övervägas för patienter som genomgår dialysbehandling (se avsnitt Dosering och administrationsätt).

Prekliniska uppgifter

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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Dazonay 50 mg/12,5 mg/200 mg: Varje tablett innehåller 50 mg levodopa, 12,5 mg vattenfri karbidopa (som 13,5 mg karbidopamonohydrat) och 200 mg entakapon.

Dazonay 75 mg/18,75 mg/200 mg: Varje tablett innehåller 75 mg levodopa, 18,75 mg vattenfri karbidopa (som 20,24 mg karbidopamonohydrat) och 200 mg entakapon.

Dazonay 100 mg/25 mg/200 mg: Varje tablett innehåller 100 mg levodopa, 25 mg vattenfri karbidopa (som 27 mg karbidopamonohydrat) och 200 mg entakapon.

Dazonay 125 mg/31,25 mg/200 mg: Varje tablett innehåller 125 mg levodopa, 31,25 mg vattenfri karbidopa (som 33,74 mg karbidopamonohydrat) och 200 mg entakapon.

Dazonay 150 mg/37,5 mg/200 mg: Varje tablett innehåller 150 mg levodopa, 37,5 mg vattenfri karbidopa (som 40,48 mg karbidopamonohydrat) och 200 mg entakapon.

Dazonay 175 mg/43,75 mg/200 mg: Varje tablett innehåller 175 mg levodopa, 43,75 mg vattenfri karbidopa (som 47,23 mg karbidopamonohydrat) och 200 mg entakapon.

Dazonay 200 mg/50 mg/200 mg: Varje tablett innehåller 200 mg levodopa, 50 mg vattenfri karbidopa (som 54 mg karbidopamonohydrat) och 200 mg entakapon.

Hjälpämne med känd effekt:

Dazonay 50 mg/12,5 mg/200 mg: Varje tablett innehåller 112 mg laktos.

Dazonay 75 mg/18,75 mg/200 mg: Varje tablett innehåller 124 mg laktos.

Dazonay 100 mg/25 mg/200 mg: Varje tablett innehåller 139 mg laktos.

Dazonay 125 mg/31,25 mg/200 mg: Varje tablett innehåller 152 mg laktos.

Dazonay 150 mg/37,5 mg/200 mg: Varje tablett innehåller 166 mg laktos.

Dazonay 175 mg/43,75 mg/200 mg: Varje tablett innehåller 180 mg laktos.

Dazonay 200 mg/50 mg/200 mg: Varje tablett innehåller 194 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Kroskarmellosnatrium (E 468)

Magnesiumstearat (E 470b)

Mikrokristallin cellulosa (E 460)

Poloxamer 188

Hydroxipropylcellulosa (E 463)

Laktosmonohydrat

Filmdragering:

50 mg/12,5 mg/200 mg; 100 mg/25 mg/200 mg; 150 mg/37,5 mg/200 mg:

Hypromellos, typ 2910

Titandioxid (E 171)

Glycerol (E 422)

Röd järnoxid (E 172)

Gul järnoxid (E 172)

Magnesiumstearat (E 470b)

Polysorbat 80 (E 433)

Hydroxipropylcellulosa (E 463)

75 mg/18,75 mg/200 mg; 125 mg/31,25 mg/200 mg; 175 mg/43,75 mg/200 mg,

200 mg/50 mg/200 mg:

Hypromellos, typ 2910

Titandioxid (E 171)

Glycerol (E 422)

Röd järnoxid (E 172)

Magnesiumstearat (E 470b)

Polysorbat 80 (E 433)

Hydroxipropylcellulosa (E 463)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

30 månader

HDPE-burk: Hållbarhet efter första öppnande av burken: 3 månader

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

HDPE-burk: Tillslut burken väl.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 100 mg/25 mg/200 mg

100 tablett(er) burk, 369:48, F

130 tablett(er) burk, 917:-, F

Filmdragerad tablett 125 mg/31,25 mg/200 mg

100 tablett(er) burk, 772:48, F

130 tablett(er) burk, 542:74, F

Filmdragerad tablett 150 mg/37,5 mg/200 mg

130 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

Filmdragerad tablett 175 mg/43,75 mg/200 mg

Filmdragerad tablett 200 mg/50 mg/200 mg

130 styck burk, 533:63, F

Filmdragerad tablett 50 mg/12,5 mg/200 mg

100 tablett(er) burk, 153:49, F

130 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

Filmdragerad tablett 75 mg/18,75 mg/200 mg

100 tablett(er) burk, 522:48, F

130 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*