VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Comtess 200 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg entakapon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Tabletten er oval, bikonveks og brunoransje med ”COMT” inngravert på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Entakapon er indisert som adjuvans til levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa hos voksne pasienter med Parkinsons sykdom og motoriske ”end-of-dose”-fluktuasjoner, som ikke kan stabiliseres med disse kombinasjonene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Entakapon bør bare brukes sammen med levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa. Forskrivningsinformasjonen for disse preparatene gjelder også når de benyttes sammen med entakapon.

<u>Dosering</u>

200 mg (1 tablett) tas sammen med hver dose levodopa/dekarboksylasehemmer. Høyeste anbefalte dosering er 200 mg 10 ganger daglig, dvs. 2000 mg entakapon.

Entakapon forsterker effekten av levodopa. For å redusere levodoparelaterte dopaminerge bivirkninger som f.eks. dyskinesier, kvalme, brekninger og hallusinasjoner, er det ofte nødvendig å justere levodopadosen i løpet av de første dagene til de første ukene etter påbegynt behandling med entakapon. Døgndosen av levodopa kan reduseres med 10-30 % ved å forlenge doseintervallet og/eller redusere mengden levodopa per dose, alt etter pasientens kliniske tilstand.

Avbrytes entakaponbehandlingen, er det nødvendig å justere doseringen av annen antiparkinsonbehandling, spesielt levodopa, for å oppnå tilstrekkelig kontroll av parkinsonsymptomene.

Entakapon øker biotilgjengeligheten av levodopa fra standardformuleringer av levodopa/benserazid noe mer (5-10 %) enn fra standardformuleringer av levodopa/karbidopa. Pasienter som benytter standardformuleringer av levodopa/benserazid kan derfor trenge en større reduksjon av levodopadosen ved tillegg av entakapon.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon
Redusert nyrefunksjon påvirker ikke entakapons farmakokinetikk, og dosejustering er ikke nødvendig. Derimot kan man vurdere et lengre doseintervall hos pasienter som gjennomgår dialysebehandling (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon
Se pkt. 4.3.

Eldre personer
Ingen dosejustering av entakapon er nødvendig hos eldre personer.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Comtess hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått.
Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte
Entakapon gis oralt sammen med hver dose levodopa/karbidopa eller levodopa/benserazid.

Entakapon kan tas sammen med eller utenom måltider (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Nedsatt leverfunksjon.
- Feokromocytom.
- Samtidig bruk av entakapon og ikke-selektive monoaminoksidase (MAO-A og MAO-B)-hemmere (f.eks. fenelzin og tranylcypromin).
- Samtidig bruk av en selektiv MAO-A-hemmer og en selektiv MAO-B-hemmer og entakapon (se pkt. 4.5).
- Tidligere sykdomshistorie med nevroleptisk malignt syndrom (NMS) og/eller ikke-traumatisk rabdomyolyse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Rabdomyolyse, sekundært etter alvorlige dyskinesier eller nevroleptisk malignt syndrom (NMS), har i enkelte tilfeller vært observert hos pasienter med Parkinsons sykdom.

NMS, inkludert rabdomyolyse og hypertermi, kjennetegnes av motoriske symptomer (rigiditet, myokloni, tremor), forandringer av mental status (f.eks. uro, forvirring, koma), hypertermi, autonom dysfunksjon (takykardi, ustabilt blodtrykk) og forhøyede verdier av serumkreatininfosfokinase (CPK). I enkelte tilfeller kan det hende at kun en del av disse symptomene og/eller funnene forekommer.

Verken NMS eller rabdomyolyse har vært rapportert i forbindelse med behandling med entakapon i kontrollerte studier hvor behandling med entakapon ble stoppet brått. Etter at preparatet har vært markedsført er det rapportert enkelttilfeller av NMS, særlig etter brå dosereduksjon eller seponering av entakapon og andre samtidig administrerte dopaminerge legemidler. Når det anses nødvendig, bør seponering av entakapon og annen dopaminerg behandling skje langsomt, og om tegn og/eller symptomer forekommer til tross for langsom seponering, kan en økning av levodopadosen være nødvendig.

Entakaponbehandling bør gis med forsiktighet til pasienter med iskemisk hjertesykdom.

Gjennom sin virkningsmekanisme kan entakapon påvirke metabolismen av legemidler som inneholder en katekolgruppe og potensere effekten av disse. Entakapon bør derfor gis med forsiktighet til pasienter som behandles med legemidler som metaboliseres av katekol-O-metyltransferase (COMT),

for eksempel rimiterol, isoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfametyldopa og apomorfin (se også pkt. 4.5).

Entakapon gis alltid som tillegg til levodopabehandling. De forsiktighetsregler som gjelder for levodopabehandling må derfor også iakttas ved behandling med entakapon. Entakapon øker biotilgjengeligheten av levodopa fra standardformuleringer av levodopa/benserazid med 5-10 % mer enn fra standardformuleringer av levodopa/karbidopa. Dopaminerge bivirkninger kan derfor være mer frekvente når entakapon legges til levodopa/benserazid-behandling (se også pkt. 4.8). For å redusere levodoparelaterte bivirkninger er det ofte nødvendig å justere levodopadosen i løpet av de første dagene til de første ukene etter påbegynt behandling med entakapon, i samsvar med pasientens kliniske tilstand (se punktene 4.2 og 4.8).

Entakapon kan forverre levodopaindusert ortostatisk hypotensjon og bør dermed gis med forsiktighet til pasienter som tar andre legemidler som kan forårsake ortostatisk hypotensjon.

I kliniske studier var en del uønskede dopaminerge effekter, f. eks. dyskinesier, mer vanlige hos pasienter som fikk entakapon og dopaminagonister (som bromokriptin), selegilin eller amantadin sammenlignet med de som fikk placebo og samme kombinasjon av antiparkinsonmidler. Det kan derfor være nødvendig å justere doseringen av andre antiparkinsonmidler når behandling med entakapon innledes.

Entakapon og levodopa har sammen vært knyttet til somnolens og plutselige inntreffende søvnepisoder hos pasienter med Parkinsons sykdom. Det må derfor utvises forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner (se også pkt. 4.7).

Hos pasienter som får diaré bør kroppsvekten følges, slik at en kraftig vektreduksjon kan unngås. Forlenget eller vedvarende diaré som forekommer ved bruk av entakapon, kan være tegn på kolitt. Ved forlenget eller vedvarende diaré bør legemidlet seponeres og annen passende behandling og undersøkelser vurderes.

Pasienter bør regelmessig monitoreres for utviklingen av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgsyter bør gjøres oppmerksomme på at atferdssymptomer på impulskontrollforstyrrelser, inkludert patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsforbruk -eller kjøp, overspising og tvangsspising kan oppstå hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger slik som Comtess i kombinasjon med levodopa. Gjennomgang av behandling anbefales dersom slike symptomer oppstår.

For pasienter som opplever progressiv anoreksi, asteni og vekttap innen relativt kort tid, bør en generell medisinsk undersøkelse som omfatter kontroll av leverfunksjonen vurderes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke observert interaksjon mellom entakapon og karbidopa ved anbefalt dosering. Farmakokinetisk interaksjon med benserazid er ikke studert.

I enkeltdosestudier hos friske frivillige forsøkspersoner så man ingen interaksjon mellom entakapon og imipramin eller entakapon og moklobemid. Det er heller ikke observert interaksjon mellom entakapon og selegilin ved flerdosestudier hos pasienter med Parkinsons sykdom. Det er fortsatt begrenset erfaring fra klinisk bruk av entakapon sammen med andre legemidler. Disse inkluderer MAO-A-hemmere, trisykliske antidepressiva, noradrenalinreopptakshemmere som desipramin, maprotilin og venlafaksin, samt legemidler som metaboliseres av COMT (f.eks. katekol-lignende stoffer: rimiterol, isoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfametyldopa og apomorfin, samt paroksetin). Forsiktighet bør utvises når disse legemidlene brukes samtidig med entakapon (se også punktene 4.3 og 4.4).

Entakapon kan brukes sammen med selegilin (en selektiv MAO-B-hemmer), men den daglige dosen av selegilin bør ikke overskride 10 mg.

Entakapon kan kelatbinde jern i mage-/tarmkanalen. Entakapon og jernpreparater bør tas med minst 2-3 timers mellomrom (se pkt. 4.8).

Entakapon bindes til humant albumin bindingssted II, som også binder flere andre legemidler som diazepam og ibuprofen. Kliniske interaksjonsstudier med diazepam og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler er ikke gjennomført. I følge *in vitro*-studier forventes imidlertid ingen signifikant fortrengning ved terapeutiske konsentrasjoner av disse legemidlene.

Som en følge av affiniteten til cytokrom P450 2C9 *in vitro* (se pkt. 5.2), har entakapon potensialet til å påvirke andre legemidler som metaboliseres via disse isoenzymene, slik som S-warfarin.

I en interaksjonsstudie med friske frivillige endret likevel ikke entakapon plasmanivåene av S-warfarin, mens AUC av R-warfarin økte gjennomsnittlig med 18 % [CI_{90} 11-26 %]. INR-verdiene økte gjennomsnittlig med 13 % [CI_{90} 6-19 %]. Kontroll av INR-verdiene anbefales derfor når entakaponbehandling settes i gang hos pasienter som bruker warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det er ikke observert klare teratogene eller føtotoksiske effekter i dyrestudier der nivåene av eksponert entakapon var betydelig høyere enn terapeutiske nivåer. Da det ikke foreligger erfaring hos gravide kvinner, bør entakapon ikke brukes under graviditet.

Amming
I dyrestudier ble entakapon skilt ut i melk. Sikkerheten av entakapon hos spedbarn er ikke kjent. Kvinner bør ikke amme under behandling med entakapon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Comtess kan sammen med levodopa ha en stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Entakapon kan sammen med levodopa forårsake svimmelhet og symptomatisk ortostatisme. Man må være oppmerksom på dette ved kjøring og bruk av maskiner.

Pasienter som behandles med entakapon og levodopa og som opplever somnolens og/eller plutselig inntreffende søvnepisoder skal informeres om å avstå fra kjøring eller å delta i aktiviteter hvor nedsatt oppmerksomhet kan utsette dem selv eller andre for risiko for skade eller død (f.eks. bruk av maskiner) inntil slike gjentatte episoder har opphørt (se også pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen
De vanligste bivirkningene er relatert til økt dopaminerg aktivitet og opptrer vanligvis ved behandlingsstart. Ved å redusere levodopadosen reduserer man alvorlighetsgraden og frekvensen av disse symptomene. Den andre større gruppen bivirkninger er gastrointestinale symptomer som kvalme, brekninger, magesmerter, forstoppelse og diaré. Urinen kan misfarges rødbrun av entakapon, men dette er et harmløst fenomen.

Vanligvis er bivirkningene milde til moderate. I kliniske studier var de vanligste bivirkningene som førte til at behandlingen måtte avbrytes gastrointestinale (f.eks. diaré, 2,5 %) samt bivirkninger relatert til økt dopaminerg aktivitet forårsaket av levodopa (f.eks. dyskinesier, 1,7 %).

Dyskinesier (27 %), kvalme (11 %), diaré (8 %), magesmerter (7 %) og munntørrhet (4,2 %) ble rapportert signifikant hyppigere ved bruk av entakapon enn for placebo i samledata fra kliniske studier som omfattet 406 pasienter som ble behandlet med entakapon og 296 pasienter som fikk placebo.

Enkelte bivirkninger, som dyskinesier, kvalme og magesmerter kan være mer vanlige ved høye doser (1400 til 2000 mg per dag) enn ved lave doser entakapon.

Bivirkningstabell
Følgende bivirkninger, listet i Tabell 1, er samlet fra både kliniske studier med entakapon og etter markedsføring av entakapon.

Tabell 1. Bivirkninger*

Psykiatriske lidelser	
Vanlige:	Søvnløshet, hallusinasjoner, forvirring, paroniria
Svært sjeldne:	Agitasjon
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Dyskinesier
Vanlige:	Forverret parkinsonisme, svimmelhet, dystoni, hyperkinesi
Hjertesykdommer**	
Vanlige:	Iskemiske hjertesykdommer bortsett fra myokardinfarkt (f.eks. angina pectoris)
Mindre vanlige:	Myokardinfrakt
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Kvalme
Vanlige:	Diaré, magesmerter, munntørrhet, forstoppelse, oppkast
Svært sjeldne:	Anoreksi
Ikke kjent:	Kolitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Sjeldne:	Unormale leverfunksjonstester
Ikke kjent:	Leverbetennelse med tegn på gallestase (se pkt. 4.4)
Hud og underhudssykdommer	
Sjeldne:	Erytematøse eller makulopapuløse utslett
Svært sjeldne:	Urtikaria
Ikke kjent:	Misfarging av hud, hår, skjegg og negler
Sykdommer i nyre og urinveier	
Svært vanlige:	Misfarging av urin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige:	Fatigue, økt svetting, fall
Svært sjeldne:	Vekttap

* Bivirkningene klassifiseres etter frekvens med de vanligste først etter følgende system: Svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000, inkludert isolerte tilfeller), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data siden ingen sikre estimater kan trekkes utifra kliniske utprøvinger eller epidemiologiske studier).

** Insidensen av myokardinfarkt og andre iskemiske hjertesykdommer (henholdsvis 0,43 % og 1,54 %) er basert på analyse av 13 dobbeltblinde studier som inkluderer 2082 pasienter som fikk entakapon og hadde motoriske ”end-of-dose”-fluktuasjoner.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Entakapon og levodopa har sammen vært knyttet til enkelte tilfeller av alvorlig somnolens på dagtid og plutselig inntreffende søvnepisoder.

Impulskontrollforstyrrelser: Patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsforbruk -eller kjøp, overspising og tvangsspising kan oppstå hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger slik som Comtess i kombinasjon med levodopa (se pkt. 4.4).

Isolerte tilfeller av NMS er rapportert etter brå dosereduksjon eller seponering av entakapon og annen dopaminerg behandling.

Isolerte tilfeller av rabdomyolyse er rapportert.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Data etter markedsføring inkluderer isolerte tilfeller av overdosering hvor den høyeste daglige dose entakapon inntatt var 16000 mg. Akutte symptomer og tegn ved slike overdoser inkluderer forvirring, nedsatt aktivitet, somnolens, hypotoni, misfarging av hud og urtikaria. Behandlingen ved akutt overdosering er symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre dopaminerge midler, ATC-kode: N04B X02

Entakapon tilhører en ny terapeutisk gruppe, katekol-O-metyltransferase (COMT)-hemmere. Det er en reversibel, spesifikk og hovedsakelig perifert virkende COMT-hemmer som er designet for å administreres samtidig med levodopapreparater. Entakapon reduserer den metabolske omdannelsen av levodopa til 3-O-metyldopa (3-OMD) gjennom å hemme COMT-enzymet. Dette fører til en økning av levodopas AUC, noe som fører til at mengden levodopa tilgjengelig i hjernen øker. Entakapon forlenger således den kliniske responsen av levodopa.

Entakapon hemmer COMT-enzymet hovedsakelig perifert. COMT-hemmingen i erytrocytter følger plasmakonsentrasjonen av entakapon, noe som tydelig viser at COMT-hemmingen er reversibel.

Kliniske studier
I to dobbeltblinde, fase III-studier fikk totalt 376 pasienter med Parkinsons sykdom og end-of-dose fluktuasjoner entakapon eller placebo sammen med hver dose levodopa/dekarboksylasehemmer. Resultatene vises i Tabell 2. I studie I målte man ON-tiden i antall timer per døgn ved hjelp av dagbøker og i studie II prosentvis ON-tid per døgn.

Tabell 2. Daglig ON-tid (Gjennomsnitt±SD)

Studie I: Daglig ON-tid (t)			
	Entakapon (n = 85)	**Placebo (n = 86)**	**Forskjell**
Baseline	9,3 ± 2,2	9,2 ± 2,5	
Uke 8-24	10,7 ± 2,2	9,4 ± 2,6	1 t 20 min. (8,3 %) $KI_{95\%}$ 45 min. – 1 t 56 min.
Studie II: Prosentvis ON-tid per døgn (%)			
	Entakapon (n = 103)	**Placebo (n = 102)**	**Forskjell**
Baseline	60,0 ± 15,2	60,8 ± 14,0	
Uke 8-24	66,8 ± 14,5	62,8 ± 16,80	4,5 % (0 t 35 min.) $KI_{95\ \%}$ 0,93 % - 7,97 %

Det var tilsvarende reduksjon i OFF-tid.

Den prosentvise endringen i OFF-tid i studie I var –24 % i entakapon-gruppen og 0 % i placebo-gruppen. Tilsvarende tall for studie II var –18 % og –5 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle egenskaper ved virkestoffet

Absorpsjon
Det er store intra- og interindividuelle variasjoner i absorpsjonen av entakapon.

Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{maks}) oppnås vanligvis ca. 1 time etter inntak av en dose på 200 mg entakapon. Entakapon gjennomgår en omfattende first-pass metabolisme. Biotilgjengeligheten er ca. 35 % etter en oral dose. Mat påvirker ikke absorpsjonen signifikant.

Distribusjon
Etter absorpsjon fra mage-tarmkanalen fordeles entakapon raskt til perifert vev med et distribusjonsvolum på 20 liter ved "steady state" (Vd_{ss}). Ca. 92 % av dosen elimineres i løpet av β-fasen med en kort halveringstid på 30 minutter. Total clearance er ca. 800 ml/min.

Entakapon er i stor grad bundet til plasmaproteiner, først og fremst til albumin. I human plasma er den frie fraksjonen ca. 2 % i det terapeutiske konsentrasjonsintervallet. Ved terapeutiske konsentrasjoner fortrenger ikke entakapon andre substanser som i stor grad bindes til plasmaproteiner (f.eks. warfarin, salisylsyre, fenylbutazon eller diazepam). Disse substansene fortrenger heller ikke entakapon i signifikant grad ved terapeutiske eller høyere konsentrasjoner.

Biotransformasjon
En liten mengde entakapon, *(E)*-isomeren, omdannes til *(Z)*-isomeren. *(E)*-isomeren utgjør 95 % av entakapons AUC. *(Z)*-isomeren og spor av andre metabolitter utgjør de resterende 5 %.

Data fra *in vitro*-studier med humane mikrosomale leverpreparasjoner, indikerer at entakapon hemmer cytokrom P450 2C9 [IC_{50} ~4μM]. Entakapon viste liten eller ingen hemming av andre typer av P450 isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A og CYP2C19) (se pkt. 4.5).

Eliminasjon
Entakapon elimineres først og fremst via ikke-renal metabolisme. Man regner med at ca. 80-90 % av dosen utskilles via fæces. Dette har imidlertid ikke blitt bekreftet hos menneske. Ca. 10-20 % utskilles i urinen. Kun spor av uforandret entakapon gjenfinnes i urinen. Mesteparten (95 %) som blir utskilt i urinen er konjugert med glukuronsyre. Av de metabolitter som finnes i urinen er bare ca. 1 % dannet via oksidasjon.

Egenskaper hos pasienter
De farmakokinetiske egenskapene til entakapon er like hos yngre personer og eldre personer. Metabolismen er mer langsom hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B), noe som fører til forhøyet plasmakonsentrasjon av entakapon i både absorpsjons- og eliminasjonsfasene (se pkt. 4.3). Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke entakapons farmakokinetikk. Derimot kan man vurdere å forlenge doseintervallet hos pasienter som gjennomgår dialysebehandling.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for menneske basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering er det observert anemi, noe som sannsynligvis skyldes entakapons evne til å kelatbinde jern. Ved systemisk eksponering for entakapon innenfor terapeutisk område ble det i reproduksjonstoksiske studier i kaniner observert redusert fostervekt og noe forsinket skjelettutvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Mikrokrystallinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Povidon
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:
Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert
Talkum
Makrogol
Soyabønnelecitin
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite høy-tetthets polyetylenbeholdere (HDPE) med hvite polypropylen (PP)-forseglinger. Hver pakning inneholder 30, 60, 100 eller 175 tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. september.1998
Dato for siste fornyelse: 3. september.2008

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

ESKE OG ETIKETT PÅ FLASKEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Comtess 200 mg tabletter, filmdrasjerte
entakapon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg entakapon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
175 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/082/001	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/98/082/002	60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/98/082/003	100 filmdrasjerte tabletter
EU/1/98/082/005	175 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Comtess 200 mg [kun på esken]

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Comtess 200 mg tabletter, filmdrasjerte
Entakapon

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Comtess er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Comtess
3. Hvordan du bruker Comtess
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Comtess
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Comtess er og hva det brukes mot

Comtess-tabletter inneholder entakapon og brukes sammen med levodopa til behandling av Parkinsons sykdom. Comtess hjelper levodopa med å dempe symptomene ved Parkinsons sykdom. Comtess demper ikke symptomene ved Parkinsons sykdom med mindre det tas sammen med levodopa.

2. Hva du må vite før du bruker Comtess

Bruk ikke Comtess
- dersom du er allergisk overfor entakapon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har svulst i binyrene (kjent som feokromocytom. Dette kan øke risikoen for å få svært høyt blodtrykk).
- hvis du bruker visse legemidler mot depresjon. (Spør legen din eller på apoteket om legemidlet du tar for depresjon kan brukes samtidig med Comtess.)
- hvis du har leversykdom.
- hvis du noen gang har opplevd en sjelden reaksjon kalt nevroleptisk malignt syndrom (NMS). Se pkt. 4 Mulige bivirkninger for beskrivelse av NMS.
- hvis du noen gang har hatt en sjelden muskellidelse kalt rabdomyolyse, som ikke var forårsaket av en skade.

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Comtess:
- dersom du noen gang har hatt hjerteinfarkt eller andre hjertesykdommer
- dersom du bruker legemidler som kan føre til svimmelhet eller ørhet (lavt blodtrykk) når du reiser deg fra en stol eller seng.
- dersom du opplever vedvarende diaré. Rådfør deg med lege siden det kan være tegn på betennelse i tarmen.
- dersom du opplever diaré anbefales det at vekten din overvåkes for å unngå et mulig stort vekttap.

- dersom du opplever stadig nedsatt matlyst, kraftløshet, utmattelse og vekttap i løpet av kort tid, bør lege kontaktes og en generell medisinsk undersøkelse bør gjennomføres som omfatter en kontroll av leverfunksjonen din.

Kontakt lege dersom du eller familien din/omsorgsyter merker at du utvikler lyst eller begjær for en oppførsel som er uvanlig for deg eller at du ikke kan motstå impulsivitet, driv eller fristelse til å utføre visse aktiviteter som kan skade deg selv eller andre. Denne atferden kalles impulskontrollforstyrrelser og kan inkludere spilleavhengighet, overdreven spising eller forbruk, en unormalt høy seksualdrift eller en opptatthet med en økning i seksuelle tanker eller følelser. Legen din kan ha behov for å vurdere behandlingen din.

Siden Comtess-tablettene tas sammen med andre legemidler med levodopa, bør du også lese pakningsvedleggene for disse legemidlene nøye.

Når du starter behandling med Comtess, så kan det være nødvendig å justere dosen av andre legemidler som brukes ved behandling av Parkinsons sykdom. Følg alltid legens anvisninger.

Nevroleptisk malignt syndrom (NMS) er en alvorlig men sjelden bivirkning ved bruk av enkelte legemidler og kan forekomme når behandling med Comtess og andre legemidler som brukes ved behandling av Parkinsons sykdom plutselig avbrytes eller dosen plutselig reduseres. For beskrivelse av NMS, se pkt. 4 Mulige bivirkninger. Legen din kan anbefale gradvis reduksjon av behandlingen med entakapon og andre legemidler som brukes i behandling av Parkinsons sykdom.

Samtidig bruk av Comtess og levodopa kan føre til sløvhet og at du noen ganger plutselig faller i søvn. Hvis dette skjer må du ikke kjøre eller bruke maskiner (se "Kjøring og bruk av maskiner").

Andre legemidler og Comtess
Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Du bør spesielt informere legen din dersom du bruker noen av følgende legemidler:
- rimiterol, isoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfa-metyldopa, apomorfin
- legemidler til behandling av depresjon inkludert desipramin, maprotilin, venlafaksin, paroksetin
- warfarin (blodfortynnende legemiddel)
- jerntilskudd. Comtess kan gjøre det vanskeligere for deg å fordøye jern. Du bør derfor ikke ta Comtess og jerntilskudd samtidig. Etter at du har tatt ett av preparatene skal du vente minst 2-3 timer før du tar det andre.

Graviditet, amming og fertilitet
Comtess skal ikke brukes under graviditet eller hvis du ammer.
Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid

Kjøring og bruk av maskiner
Comtess kan sammen med levodopa forårsake blodtrykksfall, og du kan oppleve å bli ør eller svimmel. Dette må du være spesielt oppmerksom på når du kjører eller når du bruker verktøy eller maskiner.

I tillegg kan Comtess sammen med levodopa forårsake sterk søvnighet, eller du kan oppleve plutselig å falle i søvn.

Ikke kjør eller bruk maskiner hvis du opplever disse bivirkningene.

3. Hvordan du bruker Comtess

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

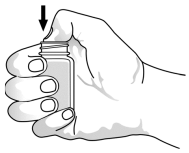
Comtess tas sammen med legemidler som inneholder levodopa (preparater med enten levodopa/karbidopa eller levodopa/benserazid). Du kan også bruke andre legemidler til behandling av Parkinsons sykdom samtidig.

Den anbefalte dosen for Comtess er 1 tablett (200 mg) sammen med hver levodopadose. Maksimal anbefalt dose er 10 tabletter daglig, dvs. 2000 mg Comtess.

Dersom du får dialysebehandling på grunn av nyresvikt, kan det hende at legen din ber deg om å forlenge tiden mellom hver dose.

For å åpne flasken for første gang: åpne lokket, press deretter tommelen på forseglingen til den brytes.
Se Figur 1.

Figur 2



Bruk av Comtess hos barn og ungdom
Bruk av Comtess til barn anbefales ikke, fordi erfaring med bruk av Comtess til pasienter under 18 år er begrenset.

Dersom du tar for mye av Comtess
I tilfelle av en overdose, kontakt umiddelbart lege, apotek eller sykehus.

Dersom du har glemt å ta Comtess
Dersom du glemmer å ta Comtess-tabletten sammen med levodopadosen, skal du fortsette behandlingen ved å ta den neste Comtess-tabletten sammen med den neste levodopadosen.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Comtess
Du må ikke slutte å ta Comtess før legen din gir beskjed om det.

Når behandlingen avsluttes kan det være nødvendig å justere dosen av andre legemidler som du bruker til behandling av Parkinsons sykdom. Plutselig stopp i behandlingen med Comtess og andre legemidler til behandling av Parkinsons sykdom kan gi uønskede bivirkninger. Se pkt. 2 Advarsler og forsiktighetsregler.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene forårsaket av Comtess er vanligvis milde til moderate.

Noen av bivirkningene er ofte forårsaket av den økte effekten av levodopabehandling og er mest vanlig ved behandlingsstart. Dersom du opplever slike bivirkninger i starten av behandlingen med Comtess, bør du kontakte legen din. Det kan hende det er nødvendig å justere din daglige dose med levodopa.

Svært vanlige (kan berøre mer enn 1 av 10 personer):
- Ufrivillige bevegelser og vanskeligheter i utføring av frivillige bevegelser (dyskinesier)
- kvalme
- rødbrun misfarging av urin som er helt ufarlig

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer):

- Overdrevne bevegelser (hyperkinesier), forverring av symptomer ved Parkinsons sykdom, langvarige muskelkramper (dystoni)
- oppkast, diaré, magesmerter, forstoppelse, munntørrhet
- svimmelhet, tretthet, økt svetting, fall
- hallusinasjoner (se/høre/føle/lukte ting som egentlig ikke er tilstede), søvnløshet, livaktige drømmer og forvirring
- episoder med hjerte- eller karsykdommer (f.eks. brystsmerte)

Mindre vanlige (kan berøre opptil 1 av 100 personer):

- Hjerteinfarkt

Sjeldne (kan berøre opptil 1 av 1000 personer):

- Utslett
- endrede leverfunksjonsverdier

Svært sjeldne (kan berøre opptil 1 av 10 000 personer):

- Opphisselse
- nedsatt appetitt, vekttap
- elveblest

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data):

- Betennelse i tarmen (kolitt), leverbetennelse (hepatitt) med gulfarging av hud og det hvite i øynene
- misfarging av hud, hår, skjegg og negler

Når Comtess gis i store doser:

Ved doser på 1400-2000 mg daglig er følgende bivirkninger mer vanlige:

- Ufrivillige bevegelser
- kvalme
- magesmerter

Andre viktige bivirkninger som kan forekomme:

- Comtess som tas samtidig med levodopa kan i sjeldne tilfeller gjøre deg svært døsig i løpet av dagen og det kan føre til at du plutselig faller i søvn.

- Nevroleptisk malignt syndrom (NMS) er en sjelden, alvorlig reaksjon på legemidler som brukes ved behandling av sykdommer i nervesystemet. Det karakteriseres ved stivhet, muskelvridninger, skjelvinger, opphisselse og forvirring, koma, høy kroppstemperatur, økt hjerterytme og ustabilt blodtrykk.
- en sjelden, alvorlig muskelsykdom (rabdomyolyse) som forårsaker smerte, ømhet og muskelsvakhet og som kan føre til nyreproblemer.

Du kan oppleve følgende bivirkninger:

- Manglende evne til å motstå fristelsen til å utføre en handling som kan være skadelig, som kan omfatte:
  - sterk trang til overdreven spilling/gambling til tross for personlige og familiære konsekvenser
  - forandret eller økt seksuell interesse og oppførsel av signifikant bekymring for deg eller andre, for eksempel, en økt seksuell lyst
  - ukontrollert overdreven shopping eller forbruk.
  - overspising (spise store mengder mat på kort tid) eller tvangsspising (spise mer mat enn normalt og mer enn nødvendig for å dempe sulten din)

  Kontakt lege dersom du opplever noen av disse oppførselene; de vil diskutere måter for å håndtere eller redusere symptomene.

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Comtess

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på flasken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Comtess

- Virkestoff er entakapon. Hver tablett inneholder 200 mg entakapon.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, povidon og magnesiumstearat.
- Filmdrasjeringen inneholder delvis hydrolysert polyvinylalkohol, talkum, makrogol, soyabønnelecitin, gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), titandioksid (E171).

Hvordan Comtess ser ut og innholdet i pakningen
Comtess 200 mg filmdrasjerte tabletter er brunoransje, ovale tabletter med ”COMT” inngravert på den ene siden.

Tablettene leveres i flasker, og det er fire forskjellige pakningsstørrelser (flasker med 30, 60, 100 eller 175 tabletter). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien
Orion Corporation
Tél./Tel: +358 10 4261

България
Orion Corporation
Тел.: +358 10 4261

Lietuva
UAB Orion Pharma
Tel: +370 5 276 9499

Luxembourg/Luxemburg
Orion Corporation
Tél./Tel: +358 10 4261

Česká republika
Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

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

Deutschland
Orion Pharma GmbH
Notkestraße 9
22607 Hamburg
Tel: +49 40 899 689-0

Eesti
Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: +372 6 616 863

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

Italia
Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Κύπρος
Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

Latvija
Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

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, 8321036

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

Suomi/Finland
Orion Corporation
Puh./Tel: +358 10 4261

Sverige
Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

United Kingdom
Orion Pharma (UK) Ltd.
Tel: +44 1635 520 300

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.