

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 50 mg levodopa, 12,5 mg karbidopa og 200 mg entakapon.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 1,2 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Brunnrøde eller grårøde, runde, konvekse filmdrasjerte tabletter uten delestrek merket med "LCE 50" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Stalevo er indisert for behandling av voksne pasienter med Parkinsons sykdom og motoriske "end-of-dose"-fluktuasjoner som ikke er stabilisert ved behandling med levodopa/dekarboksylasehemmer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Optimal daglig dose må bestemmes ved grundig titrering av levodopa hos hver enkelt pasient. Den daglige dosen bør fortrinnsvis optimaliseres ved å bruke en av de syv tilgjengelige tablettstyrkene (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).

Pasientene bør instrueres i å ta kun én Stalevo-tablett ved hver dosering. Pasienter som bruker mindre enn 70-100 mg karbidopa daglig opplever oftere kvalme og oppkast. Da det er begrenset erfaring med totale døgndoser høyere enn 200 mg karbidopa, er anbefalt maksimal daglig dose av entakapon 2000 mg, og maksimal dose for Stalevo-styrkene 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 og 150 mg/37,5 mg/200 mg er 10 tabletter per dag. Ti tabletter av Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg tilsvarer 375 mg karbidopa per dag. I henhold til denne daglige karbidopadosen, er anbefalt maksimal daglig dose av Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg 8 tabletter per dag og av Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg 7 tabletter per dag.

Stalevo skal vanligvis brukes av pasienter som er under behandling med tilsvarende doser av levodopa/dekarboksylasehemmer og entakapon i standard formuleringer.

Overføring av pasienter som står på levodopa/dekarboksylasehemmer (karbidopa eller benserazid)-preparater og entakapon-tabletter til Stalevo

a. Pasienter som blir behandlet med entakapon og standard formulering levodopa/karbidopa i doser tilsvarende tablettstyrkene til Stalevo, kan overføres direkte til tilsvarende Stalevo-tabletter.

For eksempel kan en pasient som bruker én tablett av styrken 50 mg/12,5 mg levodopa/karbidopa og én tablett entakapon 200 mg fire ganger daglig ta én 50 mg/12,5 mg/200 mg Stalevo-tablett fire ganger daglig isteden for de vanlige levodopa/karbidopa- og entakapondosene.

b. Ved initiering av Stalevo-behandling hos pasienter som allerede blir behandlet med entakapon- og levodopa/karbidopadoser som ikke tilsvarer Stalevo 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, bør dosering med Stalevo titreres nøye for optimal klinisk respons. Ved initiering bør Stalevo justeres slik at dosen så nært som mulig tilsvarer den totale daglige dosen av levodopa som allerede er i bruk.

c. Ved initiering av Stalevo hos pasienter som allerede blir behandlet med entakapon og levodopa/benserazid i en standard formulering, bør behandlingen med levodopa/benserazid stoppes kvelden før og behandling med Stalevo bør startes morgenen etter. Startdose av Stalevo bør tilføre enten den samme mengden levodopa eller litt (5-10 %) mer.

Hvordan overføre pasienter som ikke behandles med entakapon til Stalevo

Det kan vurderes å gi Stalevo i doser som tilsvarer nåværende behandling hos noen pasienter med Parkinsons sykdom og motoriske ”end-of-dose”-fluktuasjoner som ikke er stabilisert på eksisterende behandling med standard formulering levodopa/dekarboksylasehemmer. En direkte overføring fra levodopa/dekarboksylasehemmer er imidlertid ikke anbefalt for pasienter med dyskinesier eller for de som har daglig levodopadose over 800 mg. Hos slike pasienter er det anbefalt å introdusere entakaponbehandling som en separat behandling (entakapon-tabletter) og justere levodopadosen ved behov, før man fortsetter med behandling med Stalevo.

Entakapon forsterker effekten av levodopa. Det kan derfor være nødvendig å redusere levodopadosen med 10-30 % i løpet av de første dagene eller ukene etter behandlingsstart med Stalevo, spesielt hos pasienter med dyskinesi. Den daglige dosen med levodopa kan reduseres ved å øke doseintervallene og/eller ved å redusere levodopamengden per dose, avhengig av pasientens kliniske tilstand.

Justering av dosen under behandling

Når det er behov for mer levodopa, skal en økning av doseringshyppighet og/eller bruk av en annen styrke av Stalevo vurderes innenfor doseringsanbefalingene.

Når det er behov for mindre levodopa, skal den totale daglige dosen av Stalevo reduseres enten ved å redusere doseringshyppigheten (lengre intervaller mellom hver dose), eller ved å redusere styrken på Stalevo ved hver dosering.

Dersom andre levodopapreparater brukes samtidig med Stalevo-tabletter, bør de maksimale doseringsanbefalingene følges.

Seponering av Stalevo-behandling: Dersom behandling med Stalevo (levodopa/karbidopa/entakapon) opphører og pasienten overføres til behandling med levodopa/dekarboksylasehemmer uten entakapon, er det nødvendig å justere doseringen av annen antiparkinson-behandling, spesielt levodopa, for å oppnå tilstrekkelig kontroll av parkinsonsymptomer.

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

Eldre personer: Det kreves ingen dosejustering av Stalevo hos eldre personer.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Det anbefales at Stalevo skal administreres med forsiktighet til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 5.2). For alvorlig nedsatt leverfunksjon se pkt. 4.3.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken av entakapon. Det foreligger ingen spesielle studier på farmakokinetikk av levodopa og karbidopa hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Behandling med Stalevo bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkludert de som får dialysebehandling (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Hver tablett skal tas oralt med eller uten mat (se pkt. 5.2). Én tablett inneholder én behandlingsdose og tablettene skal kun administreres som hele tabletter.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Trangginklet glaukom.
- Feokromocytom.
- Samtidig administrering av Stalevo og ikke-selektive monoaminoksidase (MAO-A og MAO-B)-hemmere (f.eks. fenelzin, tranlycypromin).
- Samtidig administrering av en selektiv MAO-A-hemmer og en selektiv MAO-B-hemmer (se pkt. 4.5).
- Tidligere forekomst av neuroleptisk malignt syndrom (NMS) og/eller ikke-traumatisk rabdomyolyse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- Stalevo anbefales ikke for behandling av legemiddelinduserte ekstrapyramidale reaksjoner.
- Stalevo bør administreres med forsiktighet til pasienter med iskemisk hjertesykdom, alvorlig kardiovaskulær eller pulmonær sykdom, bronkialastma, nyre- eller endokrine sykdommer, tidligere ulcus pepticum eller kramper.
- Hos pasienter som har hatt hjerteinfarkt og som har gjenværende atrielle nodale eller ventrikulære arytmier bør hjertefunksjonen overvåkes ekstra nøye i løpet av perioden hvor initial dosejustering foretas.
- Alle pasienter som behandles med Stalevo bør overvåkes nøye med hensyn på utvikling av mentale endringer, depresjon med suicidale tendenser og annen alvorlig asosial adferd. Pasienter med tidligere eller eksisterende psykoser bør behandles med forsiktighet.
- Samtidig administrering av antipsykotiske legemidler med dopaminreseptor-blokkerende egenskaper, spesielt D₂-reseptor antagonist bør utføres med forsiktighet, og pasienten bør følges nøye om antiparkinson-effekten skulle avta eller parkinsonsymptomer forverres.
- Pasienter med kronisk åpenvinklet glaukom kan med forsiktighet behandles med Stalevo dersom det intraokulære trykket er godt kontrollert og pasienten overvåkes nøye med hensyn på endringer i intraokulært trykk.
- Stalevo kan indusere ortostatisk hypotensjon. Stalevo bør derfor gis med forsiktighet til pasienter som bruker andre legemidler som kan forårsake ortostatisk hypotensjon.
- Entakapon har sammen med levodopa blitt forbundet med somnolens og plutselige innsettende søvnepisoder hos pasienter med Parkinsons sykdom, og det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner (se pkt. 4.7).
- I kliniske studier var dopaminerge bivirkninger, for eksempel dyskinesier, mer vanlige hos pasienter som ble behandlet med entakapon og dopaminagonister (slik som bromokriptin), selegilin eller amantadin, sammenlignet med de som fikk placebo i kombinasjon med de samme stoffene. Det kan være nødvendig å justere dosene av andre antiparkinsonmidler når behandling med Stalevo settes i gang hos en pasient som ikke allerede behandles med entakapon.
- Rabdomyolyse sekundært til alvorlige dyskinesier eller neuroleptisk malignt syndrom (NMS) er observert sjeldent hos pasienter med Parkinsons sykdom. Enhver plutselig dosereduksjon eller seponering av levodopa bør derfor følges nøye, spesielt hos pasienter som også bruker neuroleptika. NMS, inkludert rabdomyolyse og hypertermi, karakteriseres ved motoriske symptomer (stivhet, myoklonus, tremor), endring av mental tilstand (f.eks. agitasjon, forvirring, koma), hypertermi, autonom dysfunksjon (takykardi, labilt blodtrykk) og forhøyet serum

kreatinfosfokinase. I enkelte tilfeller vil kun noen av disse symptomene og/eller funnene være tilstede. En tidlig diagnose er viktig for riktig håndtering av NMS. Et syndrom som ligner neuroleptisk malignt syndrom, inkludert muskelstivhet, forhøyet kroppstemperatur, mentale endringer og økt serum kreatinfosfokinase har vært rapportert ved rask seponering av antiparkinsonmidler. Verken NMS eller rhabdomyolyse har blitt rapportert i forbindelse med entakaponbehandling i kliniske utprøvinger hvor entakapon ble raskt seponert. Etter at entakapon kom på markedet er det rapportert isolerte tilfeller av NMS, spesielt etter plutselig dosereduksjon eller seponering av entakapon og andre samtidig administrerte dopaminerge legemidler. Når det anses nødvendig skal erstatning av Stalevo med levodopa og dekarboksylasehemmer uten entakapon eller annen dopaminerg behandling foregå langsamt og økning av levodopadosen kan være nødvendig.

- Dersom det er behov for generell anestesi kan behandlingen med Stalevo fortsette så lenge pasienten får lov til å innta væske og perorale legemidler. Dersom behandlingen må stoppes midlertidig, kan behandling med Stalevo gjenopptas så snart perorale legemidler kan tas med samme daglige dose som tidligere.
- Det anbefales jevnlig vurdering av hepatisk-, hematopoietisk-, kardiovaskulær- og renal funksjon i løpet av forlenget behandling med Stalevo.
- 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, tvangsførbruk -eller kjøp, overspising og tvangsspising kan oppstå hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger som inneholder levodopa, inklusive Stalevo. 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.
- Levodopa/karbidopa kan gi falske positive svar ved bruk av testpinne for testing av ketoner i urinen, og denne reaksjonen endres ikke ved koking av urinprøven. Bruk av glukose oksidase metoder kan gi falske negative svar på glukosider.
- Stalevo inneholder sukrose, og pasienter med sjeldne arvelige lidelser som fruktoseintoleranse, glukose-galaktose-malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antiparkinsonmidler: Det har til nå ikke vært noen indikasjoner på interaksjoner som kan utelukke eksisterende bruk av standard antiparkinsonmidler sammen med Stalevo-behandling. Høye doser av entakapon kan påvirke absorpsjonen av karbidopa. Ingen interaksjoner med karbidopa har imidlertid blitt observert med det anbefalte doseringsskjemaet (200 mg entakapon inntil 10 ganger daglig). Det ble ikke observert interaksjoner mellom entakapon og selegilin i studier med gjentatt dosering hos pasienter med Parkinsons sykdom som ble behandlet med levodopa/dekarboksylasehemmer. Daglig dose av selegilin bør ikke overstige 10 mg ved samtidig bruk med Stalevo.

Det bør utvises forsiktighet når følgende legemidler administreres samtidig med levodopa.

Antihypertensiva: Symptomatisk postural hypotensjon kan oppstå når pasienter som allerede bruker antihypertensiva får levodopa i tillegg. Dosejustering av antihypertensivt legemiddel kan være nødvendig.

Antidepressiva: Reaksjoner, inkludert hypertensjon og dyskinesier, har i sjeldne tilfeller vært rapportert ved samtidig bruk av trisykliske antidepressiva og levodopa/karbidopa. Interaksjoner mellom entakapon og imipramin og mellom entakapon og moklobemid har blitt undersøkt i

enkeltdosestudier hos friske frivillige. Det ble ikke observert noen farmakodynamiske interaksjoner. Et stort antall Parkinson-pasienter har blitt behandlet med kombinasjonen levodopa, karbidopa og entakapon med flere andre legemidler, bl.a. MAO-A-hemmere, trisykliske antidepressiva, noradrenalin-reopptakshemmere slik som desipramin, maprotilin og venlafaxin og legemidler som metaboliseres via COMT (f.eks. katekollignenede forbindelser, paroksetin). Det har ikke blitt observert noen farmakodynamiske interaksjoner. Det skal imidlertid utvises forsiktighet når disse legemidlene brukes samtidig med Stalevo (se punktene 4.3 og 4.4).

Andre legemidler: Dopaminreseptorantagonister (f.eks. noen antipsykotika og antiemetika), fenytoin og papaverin kan redusere levodopas terapeutiske effekt. Pasienter som bruker disse legemidlene samtidig med Stalevo bør overvåkes nøye med hensyn på tap av terapeutisk respons.

Pga. entakapons affinitet til cytokrom P450 2C9 *in vitro* (se pkt. 5.2), kan Stalevo interferere med virkestoffer der metabolismen er avhengig av dette isoenzymet, slik som S-warfarin. I en interaksjonsstudie med friske frivillige endret imidlertid ikke entakapon plasmanivåene av S-warfarin, mens AUC for R-warfarin økte gjennomsnittlig med 18 % (CI₉₀ 11-26 %). INR-verdiene økte gjennomsnittlig med 13 % (CI₉₀ 6-19 %). Det er derfor anbefalt kontroll av INR når behandling med Stalevo startes hos pasienter som behandles med warfarin.

Andre former for interaksjon: Levodopa konkurrerer med visse aminosyrer, og absorpsjonen av Stalevo kan derfor nedsettes hos noen pasienter på høyproteindiett.

Levodopa og entakapon kan danne chelater med jern i gastrointestinaltraktus. Stalevo og jernpreparater skal derfor tas med minst 2-3 timers mellomrom (se pkt. 4.8).

In vitro data: Entakapon bindes til bindingssete II på humant albumin, som også binder flere andre legemidler, inkludert diazepam og ibuprofen. Ifølge *in vitro*-studier skjer det ingen betydelig utskiftning ved terapeutiske konsentrasjoner av legemidlene. Per i dag er det derfor ikke noen indikasjon på slike interaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av kombinasjonen levodopa/karbidopa/entakapon hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet for hvert enkelt av virkestoffene (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Stalevo bør ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelene for moren oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming

Levodopa skilles ut i human morsmelk. Det er vist at amming hemmes ved bruk av levodopa. Karbidopa og entakapon ble utskilt i melk hos dyr, men det er ikke kjent om de skilles ut i human morsmelk. Sikkerheten av levodopa, karbidopa eller entakapon hos nyfødte er ikke kjent. Kvinner bør ikke amme når de behandles med Stalevo.

Fertilitet

Det er ikke observert noen bivirkninger på fertilitet i prekliniske studier ved bruk av entakapon, karbidopa eller levodopa alene. Fertilitetsstudier med dyr har ikke vært utført med kombinasjonen entakapon, levodopa og karbidopa.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Stalevo kan ha en stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Levodopa, karbidopa og entakapon kan sammen forårsake svimmelhet og symptomatisk ortostatisme. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner.

Pasienter som behandles med Stalevo og viser tegn til somnolens og/eller plutselige søvnepisoder må informeres om å unngå bilkjøring eller delta i aktiviteter hvor nedsatt årvåkenhet kan føre til risiko for

alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f.eks. betjene maskiner) inntil slike episoder opphører (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkninger med Stalevo er dyskinesier som forekommer hos ca. 19 % av pasientene, gastrointestinale symptomer inkludert kvalme og diaré som forekommer hos henholdsvis ca. 15 % og 12 % av pasientene, smerter i muskler, muskel-skjelett og bindevev som forekommer hos ca. 12 % av pasientene, og ufarlig rødbrun misfarging av urin (kromaturi) som forekommer hos ca. 10 % av pasientene. Alvorlige tilfeller av gastrointestinal blødning (mindre vanlige) og angioødem (sjeldne) har blitt observert i kliniske studier med Stalevo eller entakapon kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer. Alvorlig hepatitt med hovedsakelig kolestatiske trekk, rabdomyolyse og nevroleptisk malignt syndrom kan oppstå med Stalevo selv om ingen tilfeller har blitt sett i data fra kliniske studier.

b. Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger, oppført i tabell 1, har blitt samlet fra både 11 dobbeltblinde, kliniske studier med 3230 pasienter (1810 behandlet med Stalevo eller entakapon kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer og 1420 behandlet med placebo kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer eller kabergolin kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer) og fra data på kombinasjonen entakapon og levodopa/dekarboksylasehemmer innhentet etter markedsføring etter at entakapon kom på markedet.

Bivirkningene er rangert etter hyppighet med de mest hyppige først og etter følgende inndeling: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data, siden ingen sikre estimater kan trekkes ut fra kliniske eller epidemiologiske studier).

Tabell 1. Bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Anemi
Mindre vanlige: Trombocytopeni

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Vekttap*, redusert appetitt*

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Depresjon, hallusinasjoner, forvirring*, unormale drømmer*, angst, insomnia
Mindre vanlige: Psykoser, agitasjon*
Ikke kjent: Suicidal oppførsel

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Dyskinesier*
Vanlige: Forverring av Parkinsons sykdom (f.eks. bradykinesi), tremor, av-og-på fenomen, dystoni, mental svekkelse, (f. eks. svekket hukommelse, demens), søvnighet, svimmelhet*, hodepine
Ikke kjent: Nevroleptisk malignt syndrom*

Øyesykdommer

Vanlige: Sløret syn

Hjertesykdommer

Vanlige: Iskemiske hjertesykdommer bortsett fra myokardinfarkt (f.eks. angina pectoris)**,
uregelmessig hjerterytme
Mindre vanlige: Myokardinfarkt**

Karsykdommer

Vanlige: Ortostatisk hypotensjon, hypertensjon
Mindre vanlige: Gastrointestinal blødning

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Dyspné

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Diaré*, kvalme*
Vanlige: Konstipasjon*, oppkast*, dyspepsi, abdominalsmerter og -ubehag*, munntørret*
Mindre vanlige: Kolitt*, dysfagi

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Unormale leverfunksjonstester*
Ikke kjent: Hepatitt hovedsakelig med kolestatisk trekk (se pkt. 4.4)*

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Utslett*, hyperhidrose
Mindre vanlige: Misfarging av annet enn urin (f.eks. hud, negler, hår, svette)*
Sjeldne: Angionevrotisk ødem
Ikke kjent: Urtikaria*

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlig: Smerter i muskler, muskel-skjelett og bindevev*
Vanlige: Muskelkramper, leddsmerter
Ikke kjent: Rabdomyolyse*

Sykdommer i nyre- og urinveier

Svært vanlige: Kromaturi*
Vanlige: Urinveisinfeksjon
Mindre vanlige: Urinretensjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Brystsmerter, perifere ødemer, fall, ustø gange, asteni, utmattelse
Mindre vanlige: Dårlig allmenntilstand

*Bivirkninger som hovedsakelig er knyttet til entakapon eller forekommer hyppigere (ved frekvensdifferanse på minst 1 % i data fra kliniske studier) med entakapon enn levodopa/dekarboksylasehemmer alene. Se punkt c.

**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 ”end-of-dose”-fluktuasjoner.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger som hovedsakelig er knyttet til entakapon eller er hyppigere med entakapon enn med levodopa/dekarboksylasehemmer alene er merket med en stjerne i tabell 1, pkt. 4.8b. Noen av disse bivirkningene er relatert til den økte dopaminerge aktiviteten (f.eks. dyskinesi, kvalme og oppkast) og forekommer oftest i begynnelsen av behandlingen. Reduksjon av levodopadose reduserer alvorlighetsgraden og hyppigheten av disse dopaminerge reaksjoner. Noen få bivirkninger er kjent for å være direkte knyttet til virkestoffet entakapon inkludert diaré og rødbrun misfarging av urin. Entakapon kan i enkelte tilfeller også forårsake misfarging av f.eks. hud, negler, hår og svette. Andre

bivirkninger med stjerne i tabell 1, pkt. 4.8b er merket basert på at de enten forekommer hyppigere (ved frekvensforskjell på minst 1 %) i data fra kliniske studier med entakapon enn for levodopa/dekarboksylasehemmer alene eller at det er mottatt individuelle sikkerhetsrapporter etter at entakapon kom på markedet.

Kramper har vært sjeldent observert med levodopa/karbidopa, men det er imidlertid ikke funnet årsakssammenheng knyttet til behandling med levodopa/karbidopa.

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 som inneholder levodopa, inklusive Stalevo (se pkt. 4.4).

Entakapon har sammen med levodopa blitt assosiert til isolerte tilfeller av omfattende somnolens på dagtid og plutselig innsettende søvnepisoder.

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 høyeste daglige dose av levodopa og entakapon henholdsvis er 10 000 mg og 40 000 mg. Akutte symptomer og tegn ved overdosering inkluderer agitasjon, forvirring, koma, bradykardi, ventrikulær takykardi, Cheyne-Stokes respirasjon, misfarging av hud, tunge og øyets bindehinne samt kromaturi. Behandling av akutt overdose med Stalevo er den samme som ved akutt overdose med levodopa. Pyridoxin har imidlertid ingen effekt mot virkningene av Stalevo. Sykehusinnleggelse anbefales og generelle støttetiltak bør igangsettes med umiddelbar magetømming og gjentatte doser med medisinsk kull over tid. Dette kan spesielt øke eliminasjonen av entakapon ved å redusere absorpsjonen/reabsorpsjonen fra gastrointestinaltraktus. Tilstrekkelig respirasjon, sirkulasjon og nyrefunksjon bør overvåkes nøye og tilpassede støttetiltak benyttes. EKG-overvåking bør igangsettes, og pasienten bør følges nøye med hensyn på mulig utvikling av arytmier. Behandling med antiarytmika bør gis ved behov. Muligheten for at pasienten har tatt andre legemidler i tillegg til Stalevo bør tas med i vurderingen. Nyten av dialysebehandling ved overdosering er ikke kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, dopa og dopaderivater, ATC-kode: N04B A03

I henhold til rådende oppfatning er symptomer ved Parkinsons sykdom knyttet til mangel på dopamin i corpus striatum. Dopamin krysser ikke blod-hjerne-barrieren. Levodopa, forløper til dopamin, krysser blod-hjerne-barrieren og reduserer symptomene knyttet til sykdommen. Levodopa metaboliseres i stor grad perifert, og bare en liten del av gitt dose når derfor sentralnervesystemet når levodopa administreres uten hemmere av metabolske enzymer.

Karbidopa og benserazid er perifere dekarboksylasehemmere som reduserer den perifere metabolismen av levodopa til dopamin, og mer levodopa er derfor tilgjengelig for hjernen. Når dekarboksyleringen av levodopa reduseres ved samtidig administrering av en dekarboksylasehemmer, kan en lavere dose av levodopa benyttes, og forekomsten av bivirkninger, slik som kvalme, reduseres.

Ved å hemme dekarboksylase med en dekarboksylasehemmer blir katekol-O-metyltransferase (COMT) hovedmetabolismeveien for levodopa perifert og katalyserer omdannelsen av levodopa til 3-O-metyldopa (3-OMD), en potensielt skadelig metabolitt av levodopa. Entakapon er en reversibel, spesifikk og i hovedsak perifertvirkende COMT-hemmer beregnet for samtidig administrering med levodopa. Entakapon reduserer clearance av levodopa fra blodet og fører til økt areal under kurven (AUC) i den farmakokinetiske profilen av levodopa. Som et resultat av dette forsterkes og forlenges den kliniske responsen av hver levodopadose.

De terapeutiske effektene av Stalevo er vist i to fase III dobbeltblinde-studier hvor 376 pasienter med Parkinsons sykdom med motoriske "end-of-dose"-fluktuasjoner ble behandlet med entakapon eller placebo med hver av dosene med levodopa/dekarboksylasehemmer. Daglig "on-tid" med eller uten entakapon ble registrert i dagbøker av pasientene. I den første studien økte entakapon gjennomsnittlig «on-tid» med 1 time og 20 minutter (CI_{95%} 45 minutter, 1 time 56 minutter) fra "baseline". Dette tilsvarer en økning på 8,3 % i andel av daglig "on-tid". Tilsvarende var reduksjon av daglig "off-tid" 24 % i entakapongruppen og 0 % i placebogruppen. I den andre studien økte gjennomsnittlig andel av daglig "on-tid" med 4,5 % (CI_{95%} 0,93 %, 7,97 %) fra "baseline". Dette kan overføres til en gjennomsnittlig økning i daglig "on-tid" på 35 minutter. Tilsvarende ble daglig "off-tid" redusert med 18 % med entakapon og 5 % med placebo. Effektene av Stalevo-tabletter er tilsvarende entakapon 200 mg tabletter administrert samtidig med markedsførte standard formulerte preparater med karbidopa/levodopa i tilsvarende doser, og disse resultatene kan derfor også anvendes for å beskrive effekten av Stalevo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Virkestoffenes generelle egenskaper

Absorpsjon/distribusjon: Det er betydelige inter- og intraindividuelle variasjoner med hensyn på absorpsjon av levodopa, karbidopa og entakapon. Både levodopa og entakapon absorberes og elimineres raskt. Karbidopa absorberes og elimineres noe mer langsomt enn levodopa. Biotilgjengeligheten for levodopa er 15-33 %, for karbidopa 40-70 % og for entakapon 35 % etter en peroral dose på 200 mg, når disse gis hver for seg, uten de to andre virkestoffene. Måltider som inneholder mye store nøytrale aminosyrer kan forsinke og redusere absorpsjonen av levodopa. Absorpsjonen av entakapon påvirkes ikke i betydelig grad av mat. Distribusjonsvolumene for både levodopa (Vd 0,36-1,6 liter/kg) og entakapon (Vd_{ss} 0,27 liter/kg) er relativt små, og for karbidopa er det ingen tilgjengelige data.

Levodopa er bare i liten grad, ca. 10-30 %, bundet til plasmaproteiner, karbidopa er bundet ca. 36 %, mens entakapon i høy grad er bundet til plasmaproteiner (ca. 98 %), i hovedsak til serumalbumin. Ved terapeutiske konsentrasjoner erstatter ikke entakapon andre sterkt bundne legemidler (for eksempel warfarin, salisylsyre, fenybutazon eller diazepam), og erstattes heller ikke i særlig grad av noen av disse legemidlene ved terapeutiske eller høyere konsentrasjoner.

Biotransformasjon og eliminasjon: Levodopa metaboliseres i stor grad til forskjellige metabolitter, der dekarboksylering ved dopadekarboksylase (DDC) og O-metylering ved katekol-O-metyltransferase (COMT) er de viktigste metabolismeveiene.

Karbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter som skilles ut i urinen som glukuronider og ikke-konjugerte komponenter. Uforandret karbidopa utgjør 30 % av det som totalt skilles ut i urinen.

Entakapon metaboliseres nesten fullstendig før utskillelse via urinen (10-20 %) og via galle og fæces (80-90 %). Hovedmetabolismeveien er glukuronidering av entakapon og dens aktive metabolitt, cis-isomeren, som utgjør ca. 5 % av total plasmamengde.

Total clearance for levodopa ligger i området 0,55-1,38 liter/kg/time og for entakapon i området 0,70 liter/kg/time. Halveringstiden ved eliminasjon (t_{1/2}) er 0,6-1,3 timer for levodopa, 2-3 timer for karbidopa og 0,4-0,7 timer for entakapon når de er administrert hver for seg.

Pga. kort halveringstid ved eliminasjon oppstår det ingen reell akkumulering av levodopa eller entakapon ved gjentatt administrering.

Data fra *in vitro*-studier med humane levermikrosomale preparater indikerer at entakapon hemmer cytokrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entakapon viste lite eller ingen hemming av andre typer P450 isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A OG CYP2C19), se pkt. 4.5.

Egenskaper hos pasienter

Eldre personer: Absorpsjonen av levodopa, administrert uten karbidopa og entakapon, er større og elimineringen saktere hos eldre personer enn hos yngre personer. Imidlertid er absorpsjonen av levodopa lik for eldre personer og yngre personer når karbidopa kombineres med levodopa, men AUC er fremdeles 1,5 ganger større hos eldre personer pga. redusert dekarboksylasehemmer-aktivitet og lavere clearance ved høyere alder. Det er ingen signifikant forskjell i AUC for karbidopa eller entakapon mellom yngre (45-64 år) og eldre personer (65-75 år).

Kjønn: Biotilgjengeligheten av levodopa er signifikant høyere hos kvinner enn hos menn. I farmakokinetiske studier med Stalevo var biotilgjengeligheten av levodopa høyere for kvinner enn for menn, hovedsakelig pga. forskjellen i kroppsvekt, mens det var ingen kjønnsforskjeller med karbidopa og entakapon.

Nedsatt leverfunksjon: Metabolismen av entakapon er redusert hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon ("Child-Pugh" klasse A og B), og dette fører til økt plasmakonsentrasjon av entakapon både i absorpsjons- og eliminasjonsfasene (se punktene 4.2 og 4.3). Der er ikke rapportert spesielle farmakokinetikkstudier av karbidopa og levodopa hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men det er imidlertid anbefalt å administrere Stalevo med forsiktighet til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon: Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken til entakapon. Det er ikke rapportert spesielle farmakokinetikkstudier på levodopa og karbidopa i pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Et lengre doseringsintervall med Stalevo bør imidlertid vurderes for pasienter som gjennomgår dialysebehandling (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for levodopa, karbidopa og entakapon utprøvd alene eller i kombinasjon indikerer ingen spesiell fare for menneske basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering av entakapon ble det observert anemi, som mest sannsynlig oppsto pga. entakapons egenskaper for chelatbinding med jern. Med hensyn på reproduksjonstoksitet for entakapon ble det observert redusert fostervekt og en svakt forsinket benutvikling hos kaniner som ble eksponert for systemiske nivåer i det terapeutiske området. Både levodopa og kombinasjoner av karbidopa og levodopa har forårsaket viscerale og skjelettdeformasjoner i kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Mannitol (E 421)
Povidon K 30 (E 1201)

Filmdrasjering:

Glyserol 85 % (E 422)

Hypromellose

Magnesiumstearat

Polysorbat 80

Rødt jernoksid (E 172)

Sukrose

Titandioksid (E 171)

Gult jernoksid (E 172)

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)

HDPE-flaske med et barnesikret PP-lokk.

Pakningsstørrelser:

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/03/260/001-004

EU/1/03/260/013

EU/1/03/260/016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. oktober 2003

Dato for siste fornyelse: 17. oktober 2008

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 75 mg levodopa, 18,75 mg karbidopa og 200 mg entakapon.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 1,4 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se, pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Lyst brunrøde, ovale filmdrasjerte tabletter merket med "LCE 75" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Stalevo er indisert for behandling av voksne pasienter med Parkinsons sykdom og motoriske "end-of-dose"-fluktuasjoner som ikke er stabilisert ved behandling med levodopa/dekarboksylasehemmer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Optimal daglig dose må bestemmes ved grundig titrering av levodopa hos hver enkelt pasient. Den daglige dosen bør fortrinnsvis optimaliseres ved å bruke en av de syv tilgjengelige tablettstyrkene (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).

Pasientene bør instrueres i å ta kun én Stalevo-tablett ved hver dosering. Pasienter som bruker mindre enn 70-100 mg karbidopa daglig opplever oftere kvalme og oppkast. Da det er begrenset erfaring med totale døgndoser høyere enn 200 mg karbidopa, er anbefalt maksimal daglig dose av entakapon 2000 mg, og maksimal dose for Stalevo-styrkene 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 og 150 mg/37,5 mg/200 mg er 10 tabletter per dag. Ti tabletter av Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg tilsvarer 375 mg karbidopa per dag. I henhold til denne daglige karbidopadosen, er anbefalt maksimal daglig dose av Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg 8 tabletter per dag og av Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg 7 tabletter per dag.

Stalevo skal vanligvis brukes av pasienter som er under behandling med tilsvarende doser av levodopa/dekarboksylasehemmer og entakapon i standard formuleringer.

Overføring av pasienter som står på levodopa/dekarboksylasehemmer (karbidopa eller benserazid)-preparater og entakapon-tabletter til Stalevo

a. Pasienter som blir behandlet med entakapon og standard formulering levodopa/karbidopa i doser tilsvarende tablettstyrkene til Stalevo, kan overføres direkte til tilsvarende Stalevo-tabletter.

For eksempel kan en pasient som bruker én tablett av styrken 50 mg/12,5 mg levodopa/karbidopa og én tablett entakapon 200 mg fire ganger daglig ta én 50 mg/12,5 mg/200 mg Stalevo-tablett fire ganger daglig isteden for de vanlige levodopa/karbidopa- og entakapondosene.

b. Ved initiering av Stalevo-behandling hos pasienter som allerede blir behandlet med entakapon- og levodopa/karbidopadoser som ikke tilsvarer Stalevo 75 mg/18,75 mg/200 mg (eller 50 mg/12,5 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, bør dosering med Stalevo titreres nøye for optimal klinisk respons. Ved initiering bør Stalevo justeres slik at dosen så nært som mulig tilsvarer den totale daglige dosen av levodopa som allerede er i bruk.

c. Ved initiering av Stalevo hos pasienter som allerede blir behandlet med entakapon og levodopa/benserazid i en standard formulering, bør behandlingen med levodopa/benserazid stoppes kvelden før og behandling med Stalevo bør startes morgenen etter. Startdose av Stalevo bør tilføre enten den samme mengden levodopa eller litt (5-10 %) mer.

Hvordan overføre pasienter som ikke behandles med entakapon til Stalevo

Det kan vurderes å gi Stalevo i doser som tilsvarer nåværende behandling hos noen pasienter med Parkinsons sykdom og motoriske ”end-of-dose”-fluktuasjoner som ikke er stabilisert på eksisterende behandling med standard formulering levodopa/dekarboksylasehemmer. En direkte overføring fra levodopa/dekarboksylasehemmer er imidlertid ikke anbefalt for pasienter med dyskinesier eller for de som har daglig levodopadose over 800 mg. Hos slike pasienter er det anbefalt å introdusere entakaponbehandling som en separat behandling (entakapon-tabletter) og justere levodopadosen ved behov, før man fortsetter med behandling med Stalevo.

Entakapon forsterker effekten av levodopa. Det kan derfor være nødvendig å redusere levodopadosen med 10-30 % i løpet av de første dagene eller ukene etter behandlingsstart med Stalevo, spesielt hos pasienter med dyskinesi. Den daglige dosen med levodopa kan reduseres ved å øke doseintervallene og/eller ved å redusere levodopamengden per dose, avhengig av pasientens kliniske tilstand.

Justering av dosen under behandling

Når det er behov for mer levodopa, skal en økning av doseringshyppighet og/eller bruk av en annen styrke av Stalevo vurderes innenfor doseringsanbefalingene.

Når det er behov for mindre levodopa, skal den totale daglige dosen av Stalevo reduseres enten ved å redusere doseringshyppigheten (lengre intervaller mellom hver dose), eller ved å redusere styrken på Stalevo ved hver dosering.

Dersom andre levodopapreparater brukes samtidig med Stalevo-tabletter, bør de maksimale doseringsanbefalingene følges.

Seponering av Stalevo-behandling: Dersom behandling med Stalevo (levodopa/karbidopa/entakapon) opphører og pasienten overføres til behandling med levodopa/dekarboksylasehemmer uten entakapon, er det nødvendig å justere doseringen av annen antiparkinson-behandling, spesielt levodopa, for å oppnå tilstrekkelig kontroll av parkinsonsymptomer.

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

Eldre personer: Det kreves ingen dosejustering av Stalevo hos eldre personer.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Det anbefales at Stalevo skal administreres med forsiktighet til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 5.2). For alvorlig nedsatt leverfunksjon se pkt. 4.3.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken av entakapon. Det foreligger ingen spesielle studier på farmakokinetikk av levodopa og karbidopa hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Behandling med Stalevo bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkludert de som får dialysebehandling (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Hver tablett skal tas oralt med eller uten mat (se pkt. 5.2). Én tablett inneholder én behandlingsdose og tablettene skal kun administreres som hele tabletter.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Trangginklet glaukom.
- Feokromocytom.
- Samtidig administrering av Stalevo og ikke-selektive monoaminoksidase (MAO-A og MAO-B)-hemmere (f.eks. fenelzin, tranlycypromin).
- Samtidig administrering av en selektiv MAO-A-hemmer og en selektiv MAO-B-hemmer (se pkt. 4.5).
- Tidligere forekomst av neuroleptisk malignt syndrom (NMS) og/eller ikke-traumatisk rabdomyolyse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- Stalevo anbefales ikke for behandling av legemiddelinduserte ekstrapyramidale reaksjoner.
- Stalevo bør administreres med forsiktighet til pasienter med iskemisk hjertesykdom, alvorlig kardiovaskulær eller pulmonær sykdom, bronkialastma, nyre- eller endokrine sykdommer, tidligere ulcus pepticum eller kramper.
- Hos pasienter som har hatt hjerteinfarkt og som har gjenværende atrielle nodale eller ventrikulære arytmier bør hjertefunksjonen overvåkes ekstra nøye i løpet av perioden hvor initial dosejustering foretas.
- Alle pasienter som behandles med Stalevo bør overvåkes nøye med hensyn på utvikling av mentale endringer, depresjon med suicidale tendenser og annen alvorlig asosial adferd. Pasienter med tidligere eller eksisterende psykoser bør behandles med forsiktighet.
- Samtidig administrering av antipsykotiske legemidler med dopaminreseptor-blokkerende egenskaper, spesielt D₂-reseptor antagonister bør utføres med forsiktighet, og pasienten bør følges nøye om antiparkinson-effekten skulle avta eller parkinsonsymptomer forverres.
- Pasienter med kronisk åpenvinklet glaukom kan med forsiktighet behandles med Stalevo dersom det intraokulære trykket er godt kontrollert og pasienten overvåkes nøye med hensyn på endringer i intraokulært trykk.
- Stalevo kan indusere ortostatisk hypotensjon. Stalevo bør derfor gis med forsiktighet til pasienter som bruker andre legemidler som kan forårsake ortostatisk hypotensjon.
- Entakapon har sammen med levodopa blitt forbundet med somnolens og plutselige innsettende søvnepisoder hos pasienter med Parkinsons sykdom, og det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner (se pkt. 4.7).
- I kliniske studier var dopaminerge bivirkninger, for eksempel dyskinesier, mer vanlige hos pasienter som ble behandlet med entakapon og dopaminagonister (slik som bromokriptin), selegilin eller amantadin, sammenlignet med de som fikk placebo i kombinasjon med de samme stoffene. Det kan være nødvendig å justere dosene av andre antiparkinsonmidler når behandling med Stalevo settes i gang hos en pasient som ikke allerede behandles med entakapon.
- Rabdomyolyse sekundært til alvorlige dyskinesier eller neuroleptisk malignt syndrom (NMS) er observert sjeldent hos pasienter med Parkinsons sykdom. Enhver plutselig dosereduksjon eller seponering av levodopa bør derfor følges nøye, spesielt hos pasienter som også bruker neuroleptika. NMS, inkludert rabdomyolyse og hypertermi, karakteriseres ved motoriske symptomer (stivhet, myoklonus, tremor), endring av mental tilstand (f.eks. agitasjon, forvirring, koma), hypertermi, autonom dysfunksjon (takykardi, labilt blodtrykk) og forhøyet serum

kreatinfosfokinase. I enkelte tilfeller vil kun noen av disse symptomene og/eller funnene være tilstede. En tidlig diagnose er viktig for riktig håndtering av NMS. Et syndrom som ligner neuroleptisk malignt syndrom, inkludert muskelstivhet, forhøyet kroppstemperatur, mentale endringer og økt serum kreatinfosfokinase har vært rapportert ved rask seponering av antiparkinsonmidler. Verken NMS eller rhabdomyolyse har blitt rapportert i forbindelse med entakaponbehandling i kliniske utprøvinger hvor entakapon ble raskt seponert. Etter at entakapon kom på markedet er det rapportert isolerte tilfeller av NMS, spesielt etter plutselig dosereduksjon eller seponering av entakapon og andre samtidig administrerte dopaminerge legemidler. Når det anses nødvendig skal erstatning av Stalevo med levodopa og dekarboksylasehemmer uten entakapon eller annen dopaminerg behandling foregå langsamt og økning av levodopadosen kan være nødvendig.

- Dersom det er behov for generell anestesi kan behandlingen med Stalevo fortsette så lenge pasienten får lov til å innta væske og perorale legemidler. Dersom behandlingen må stoppes midlertidig, kan behandling med Stalevo gjenopptas så snart perorale legemidler kan tas med samme daglige dose som tidligere.
- Det anbefales jevnlig vurdering av hepatisk-, hematopoietisk-, kardiovaskulær- og renal funksjon i løpet av forlenget behandling med Stalevo.
- 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 som inneholder levodopa, inklusive Stalevo. 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.
- Levodopa/karbidopa kan gi falske positive svar ved bruk av testpinne for testing av ketoner i urinen, og denne reaksjonen endres ikke ved koking av urinprøven. Bruk av glukose oksidase metoder kan gi falske negative svar på glukosider.
- Stalevo inneholder sukrose, og pasienter med sjeldne arvelige lidelser som fruktoseintoleranse, glukose-galaktose-malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antiparkinsonmidler: Det har til nå ikke vært noen indikasjoner på interaksjoner som kan utelukke eksisterende bruk av standard antiparkinsonmidler sammen med Stalevo-behandling. Høye doser av entakapon kan påvirke absorpsjonen av karbidopa. Ingen interaksjoner med karbidopa har imidlertid blitt observert med det anbefalte doseringsskjemaet (200 mg entakapon inntil 10 ganger daglig). Det ble ikke observert interaksjoner mellom entakapon og selegilin i studier med gjentatt dosering hos pasienter med Parkinsons sykdom som ble behandlet med levodopa/dekarboksylasehemmer. Daglig dose av selegilin bør ikke overstige 10 mg ved samtidig bruk med Stalevo.

Det bør utvises forsiktighet når følgende legemidler administreres samtidig med levodopa.

Antihypertensiva: Symptomatisk postural hypotensjon kan oppstå når pasienter som allerede bruker antihypertensiva får levodopa i tillegg. Dosejustering av antihypertensivt legemiddel kan være nødvendig.

Antidepressiva: Reaksjoner, inkludert hypertensjon og dyskinesier, har i sjeldne tilfeller vært rapportert ved samtidig bruk av trisykliske antidepressiva og levodopa/karbidopa. Interaksjoner mellom entakapon og imipramin og mellom entakapon og moklobemid har blitt undersøkt i

enkeltdosestudier hos friske frivillige. Det ble ikke observert noen farmakodynamiske interaksjoner. Et stort antall Parkinson-pasienter har blitt behandlet med kombinasjonen levodopa, karbidopa og entakapon med flere andre legemidler, bl.a. MAO-A-hemmere, trisykliske antidepressiva, noradrenalin-reopptakshemmere slik som desipramin, maprotilin og venlafaxin og legemidler som metaboliseres via COMT (f.eks. katekollignenede forbindelser, paroksetin). Det har ikke blitt observert noen farmakodynamiske interaksjoner. Det skal imidlertid utvises forsiktighet når disse legemidlene brukes samtidig med Stalevo (se punktene 4.3 og 4.4).

Andre legemidler: Dopaminreseptorantagonister (f.eks. noen antipsykotika og antiemetika), fenytoin og papaverin kan redusere levodopas terapeutiske effekt. Pasienter som bruker disse legemidlene samtidig med Stalevo bør overvåkes nøye med hensyn på tap av terapeutisk respons.

Pga. entakapons affinitet til cytokrom P450 2C9 *in vitro* (se pkt. 5.2), kan Stalevo interferere med virkestoffer der metabolismen er avhengig av dette isoenzymet, slik som S-warfarin. I en interaksjonsstudie med friske frivillige endret imidlertid ikke entakapon plasmanivåene av S-warfarin, mens AUC for R-warfarin økte gjennomsnittlig med 18 % (CI₉₀ 11-26 %). INR-verdiene økte gjennomsnittlig med 13 % (CI₉₀ 6-19 %). Det er derfor anbefalt kontroll av INR når behandling med Stalevo startes hos pasienter som behandles med warfarin.

Andre former for interaksjon: Levodopa konkurrerer med visse aminosyrer, og absorpsjonen av Stalevo kan derfor nedsettes hos noen pasienter på høyproteindiett.

Levodopa og entakapon kan danne chelater med jern i gastrointestinaltraktus. Stalevo og jernpreparater skal derfor tas med minst 2-3 timers mellomrom (se pkt. 4.8).

In vitro data: Entakapon bindes til bindingssete II på humant albumin, som også binder flere andre legemidler, inkludert diazepam og ibuprofen. Ifølge *in vitro*-studier skjer det ingen betydelig utskiftning ved terapeutiske konsentrasjoner av legemidlene. Per i dag er det derfor ikke noen indikasjon på slike interaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av kombinasjonen levodopa/karbidopa/entakapon hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet for hvert enkelt av virkestoffene (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Stalevo bør ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelene for moren oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming

Levodopa skilles ut i human morsmelk. Det er vist at amming hemmes ved bruk av levodopa. Karbidopa og entakapon ble utskilt i melk hos dyr, men det er ikke kjent om de skilles ut i human morsmelk. Sikkerheten av levodopa, karbidopa eller entakapon hos nyfødte er ikke kjent. Kvinner bør ikke amme når de behandles med Stalevo.

Fertilitet

Det er ikke observert noen bivirkninger på fertilitet i prekliniske studier ved bruk av entakapon, karbidopa eller levodopa alene. Fertilitetsstudier med dyr har ikke vært utført med kombinasjonen entakapon, levodopa og karbidopa.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Stalevo kan ha en stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Levodopa, karbidopa og entakapon kan sammen forårsake svimmelhet og symptomatisk ortostatisme. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner.

Pasienter som behandles med Stalevo og viser tegn til somnolens og/eller plutselige søvnepisoder må informeres om å unngå bilkjøring eller delta i aktiviteter hvor nedsatt årvåkenhet kan føre til risiko for

alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f.eks. betjene maskiner) inntil slike episoder opphører (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkninger med Stalevo er dyskinesier som forekommer hos ca. 19 % av pasientene, gastrointestinale symptomer inkludert kvalme og diaré som forekommer hos henholdsvis ca. 15 % og 12 % av pasientene, smerter i muskler, muskel-skjelett og bindevev som forekommer hos ca. 12 % av pasientene, og ufarlig rødbrun misfarging av urin (kromaturi) som forekommer hos ca. 10 % av pasientene. Alvorlige tilfeller av gastrointestinal blødning (mindre vanlige) og angioødem (sjeldne) har blitt observert i kliniske studier med Stalevo eller entakapon kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer. Alvorlig hepatitt med hovedsakelig kolestatiske trekk, rabdomyolyse og nevroleptisk malignt syndrom kan oppstå med Stalevo selv om ingen tilfeller har blitt sett i data fra kliniske studier.

b. Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger, oppført i tabell 1, har blitt samlet fra både 11 dobbeltblinde, kliniske studier med 3230 pasienter (1810 behandlet med Stalevo eller entakapon kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer og 1420 behandlet med placebo kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer eller kabergolin kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer) og fra data på kombinasjonen entakapon og levodopa/dekarboksylasehemmer innhentet etter markedsføring etter at entakapon kom på markedet.

Bivirkningene er rangert etter hyppighet med de mest hyppige først og etter følgende inndeling: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data, siden ingen sikre estimater kan trekkes ut fra kliniske eller epidemiologiske studier).

Tabell 1. Bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Anemi
Mindre vanlige: Trombocytopeni

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Vekttap*, redusert appetitt*

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Depresjon, hallusinasjoner, forvirring*, unormale drømmer*, angst, insomnia
Mindre vanlige: Psykoser, agitasjon*
Ikke kjent: Suicidal oppførsel

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Dyskinesier*
Vanlige: Forverring av Parkinsons sykdom (f.eks. bradykinesi), tremor, av-og-på fenomen, dystoni, mental svekkelse, (f. eks. svekket hukommelse, demens), søvnighet, svimmelhet*, hodepine
Ikke kjent: Nevroleptisk malignt syndrom*

Øyesykdommer

Vanlige: Sløret syn

Hjertesykdommer

Vanlige: Iskemiske hjertesykdommer bortsett fra myokardinfarkt (f.eks. angina pectoris)**,
uregelmessig hjerterytme
Mindre vanlige: Myokardinfarkt**

Karsykdommer

Vanlige: Ortostatisk hypotensjon, hypertensjon
Mindre vanlige: Gastrointestinal blødning

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Dyspné

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Diaré*, kvalme*
Vanlige: Konstipasjon*, oppkast*, dyspepsi, abdominalsmerter og -ubehag*, munntørret*
Mindre vanlige: Kolitt*, dysfagi

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Unormale leverfunksjonstester*
Ikke kjent: Hepatitt hovedsakelig med kolestatisk trekk (se pkt. 4.4)*

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Utslett*, hyperhidrose
Mindre vanlige: Misfarging av annet enn urin (f.eks. hud, negler, hår, svette)*
Sjeldne: Angionevrotisk ødem
Ikke kjent: Urtikaria*

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlig: Smerter i muskler, muskel-skjelett og bindevev*
Vanlige: Muskelkramper, leddsmerter
Ikke kjent: Rabdomyolyse*

Sykdommer i nyre- og urinveier

Svært vanlige: Kromaturi*
Vanlige: Urinveisinfeksjon
Mindre vanlige: Urinretensjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Brystsmerter, perifere ødemer, fall, ustø gange, asteni, utmattelse
Mindre vanlige: Dårlig allmenntilstand

*Bivirkninger som hovedsakelig er knyttet til entakapon eller forekommer hyppigere (ved frekvensdifferanse på minst 1 % i data fra kliniske studier) med entakapon enn levodopa/dekarboksylasehemmer alene. Se punkt c.

**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 ”end-of-dose”-fluktuasjoner.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger som hovedsakelig er knyttet til entakapon eller er hyppigere med entakapon enn med levodopa/dekarboksylasehemmer alene er merket med en stjerne i tabell 1, pkt. 4.8b. Noen av disse bivirkningene er relatert til den økte dopaminerge aktiviteten (f.eks. dyskinesi, kvalme og oppkast) og forekommer oftest i begynnelsen av behandlingen. Reduksjon av levodopadose reduserer alvorlighetsgraden og hyppigheten av disse dopaminerge reaksjoner. Noen få bivirkninger er kjent for å være direkte knyttet til virkestoffet entakapon inkludert diaré og rødbrun misfarging av urin. Entakapon kan i enkelte tilfeller også forårsake misfarging av f.eks. hud, negler, hår og svette. Andre

bivirkninger med stjerne i tabell 1, pkt. 4.8b er merket basert på at de enten forekommer hyppigere (ved frekvensforskjell på minst 1 %) i data fra kliniske studier med entakapon enn for levodopa/dekarboksylasehemmer alene eller at det er mottatt individuelle sikkerhetsrapporter etter at entakapon kom på markedet.

Kramper har vært sjeldent observert med levodopa/karbidopa, men det er imidlertid ikke funnet årsakssammenheng knyttet til behandling med levodopa/karbidopa.

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 som inneholder levodopa, inklusive Stalevo (se pkt. 4.4).

Entakapon har sammen med levodopa blitt assosiert til isolerte tilfeller av omfattende somnolens på dagtid og plutselig innsettende søvnepisoder.

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 høyeste daglige dose av levodopa og entakapon henholdsvis er 10 000 mg og 40 000 mg. Akutte symptomer og tegn ved overdosering inkluderer agitasjon, forvirring, koma, bradykardi, ventrikulær takykardi, Cheyne-Stokes respirasjon, misfarging av hud, tunge og øyets bindehinne samt kromaturi. Behandling av akutt overdose med Stalevo er den samme som ved akutt overdose med levodopa. Pyridoxin har imidlertid ingen effekt mot virkningene av Stalevo. Sykehusinnleggelse anbefales og generelle støttetiltak bør igangsettes med umiddelbar magetømming og gjentatte doser med medisinsk kull over tid. Dette kan spesielt øke eliminasjonen av entakapon ved å redusere absorpsjonen/reabsorpsjonen fra gastrointestinaltraktus. Tilstrekkelig respirasjon, sirkulasjon og nyrefunksjon bør overvåkes nøye og tilpassede støttetiltak benyttes. EKG-overvåking bør igangsettes, og pasienten bør følges nøye med hensyn på mulig utvikling av arytmier. Behandling med antiarytmika bør gis ved behov. Muligheten for at pasienten har tatt andre legemidler i tillegg til Stalevo bør tas med i vurderingen. Nyten av dialysebehandling ved overdosering er ikke kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, dopa og dopaderivater, ATC-kode: N04B A03

I henhold til rådende oppfatning er symptomer ved Parkinsons sykdom knyttet til mangel på dopamin i corpus striatum. Dopamin krysser ikke blod-hjerne-barrieren. Levodopa, forløper til dopamin, krysser blod-hjerne-barrieren og reduserer symptomene knyttet til sykdommen. Levodopa metaboliseres i stor grad perifert, og bare en liten del av gitt dose når derfor sentralnervesystemet når levodopa administreres uten hemmere av metabolske enzymer.

Karbidopa og benserazid er perifere dekarboksylasehemmere som reduserer den perifere metabolismen av levodopa til dopamin, og mer levodopa er derfor tilgjengelig for hjernen. Når dekarboksyleringen av levodopa reduseres ved samtidig administrering av en dekarboksylasehemmer, kan en lavere dose av levodopa benyttes, og forekomsten av bivirkninger, slik som kvalme, reduseres.

Ved å hemme dekarboksylase med en dekarboksylasehemmer blir katekol-O-metyltransferase (COMT) hovedmetabolismeveien for levodopa perifert og katalyserer omdannelsen av levodopa til 3-O-metyldopa (3-OMD), en potensielt skadelig metabolitt av levodopa. Entakapon er en reversibel, spesifikk og i hovedsak perifertvirkende COMT-hemmer beregnet for samtidig administrering med levodopa. Entakapon reduserer clearance av levodopa fra blodet og fører til økt areal under kurven (AUC) i den farmakokinetiske profilen av levodopa. Som et resultat av dette forsterkes og forlenges den kliniske responsen av hver levodopadose.

De terapeutiske effektene av Stalevo er vist i to fase III dobbeltblinde-studier hvor 376 pasienter med Parkinsons sykdom med motoriske "end-of-dose"-fluktuasjoner ble behandlet med entakapon eller placebo med hver av dosene med levodopa/dekarboksylasehemmer. Daglig "on-tid" med eller uten entakapon ble registrert i dagbøker av pasientene. I den første studien økte entakapon gjennomsnittlig «on-tid» med 1 time og 20 minutter (CI_{95%} 45 minutter, 1 time 56 minutter) fra "baseline". Dette tilsvarer en økning på 8,3 % i andel av daglig "on-tid". Tilsvarende var reduksjon av daglig "off-tid" 24 % i entakapongruppen og 0 % i placebogruppen. I den andre studien økte gjennomsnittlig andel av daglig "on-tid" med 4,5 % (CI_{95%} 0,93 %, 7,97 %) fra "baseline". Dette kan overføres til en gjennomsnittlig økning i daglig "on-tid" på 35 minutter. Tilsvarende ble daglig "off-tid" redusert med 18 % med entakapon og 5 % med placebo. Effektene av Stalevo-tabletter er tilsvarende entakapon 200 mg tabletter administrert samtidig med markedsførte standard formulerte preparater med karbidopa/levodopa i tilsvarende doser, og disse resultatene kan derfor også anvendes for å beskrive effekten av Stalevo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Virkestoffenes generelle egenskaper

Absorpsjon/distribusjon: Det er betydelige inter- og intraindividuelle variasjoner med hensyn på absorpsjon av levodopa, karbidopa og entakapon. Både levodopa og entakapon absorberes og elimineres raskt. Karbidopa absorberes og elimineres noe mer langsomt enn levodopa. Biotilgjengeligheten for levodopa er 15-33 %, for karbidopa 40-70 % og for entakapon 35 % etter en peroral dose på 200 mg, når disse gis hver for seg, uten de to andre virkestoffene. Måltider som inneholder mye store nøytrale aminosyrer kan forsinke og redusere absorpsjonen av levodopa. Absorpsjonen av entakapon påvirkes ikke i betydelig grad av mat. Distribusjonsvolumene for både levodopa (Vd 0,36-1,6 liter/kg) og entakapon (Vd_{ss} 0,27 liter/kg) er relativt små, og for karbidopa er det ingen tilgjengelige data.

Levodopa er bare i liten grad, ca. 10-30 %, bundet til plasmaproteiner, karbidopa er bundet ca. 36 %, mens entakapon i høy grad er bundet til plasmaproteiner (ca. 98 %), i hovedsak til serumalbumin. Ved terapeutiske konsentrasjoner erstatter ikke entakapon andre sterkt bundne legemidler (for eksempel warfarin, salisylsyre, fenybutazon eller diazepam), og erstattes heller ikke i særlig grad av noen av disse legemidlene ved terapeutiske eller høyere konsentrasjoner.

Biotransformasjon og eliminasjon: Levodopa metaboliseres i stor grad til forskjellige metabolitter, der dekarboksylering ved dopadekarboksylase (DDC) og O-metylering ved katekol-O-metyltransferase (COMT) er de viktigste metabolismeveiene.

Karbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter som skilles ut i urinen som glukuronider og ikke-konjugerte komponenter. Uforandret karbidopa utgjør 30 % av det som totalt skilles ut i urinen.

Entakapon metaboliseres nesten fullstendig før utskillelse via urinen (10-20 %) og via galle og fæces (80-90 %). Hovedmetabolismeveien er glukuronidering av entakapon og dens aktive metabolitt, cis-isomeren, som utgjør ca. 5 % av total plasmamengde.

Total clearance for levodopa ligger i området 0,55-1,38 liter/kg/time og for entakapon i området 0,70 liter/kg/time. Halveringstiden ved eliminasjon (t_{1/2}) er 0,6-1,3 timer for levodopa, 2-3 timer for karbidopa og 0,4-0,7 timer for entakapon når de er administrert hver for seg.

Pga. kort halveringstid ved eliminasjon oppstår det ingen reell akkumulering av levodopa eller entakapon ved gjentatt administrering.

Data fra *in vitro*-studier med humane levermikrosomale preparater indikerer at entakapon hemmer cytokrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entakapon viste lite eller ingen hemming av andre typer P450 isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A OG CYP2C19), se pkt. 4.5.

Egenskaper hos pasienter

Eldre personer: Absorpsjonen av levodopa, administrert uten karbidopa og entakapon, er større og elimineringen saktere hos eldre personer enn hos yngre personer. Imidlertid er absorpsjonen av levodopa lik for eldre personer og yngre personer når karbidopa kombineres med levodopa, men AUC er fremdeles 1,5 ganger større hos eldre personer pga. redusert dekarboksylasehemmer-aktivitet og lavere clearance ved høyere alder. Det er ingen signifikant forskjell i AUC for karbidopa eller entakapon mellom yngre (45-64 år) og eldre personer (65-75 år).

Kjønn: Biotilgjengeligheten av levodopa er signifikant høyere hos kvinner enn hos menn. I farmakokinetiske studier med Stalevo var biotilgjengeligheten av levodopa høyere for kvinner enn for menn, hovedsakelig pga. forskjellen i kroppsvekt, mens det var ingen kjønnsforskjeller med karbidopa og entakapon.

Nedsatt leverfunksjon: Metabolismen av entakapon er redusert hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon ("Child-Pugh" klasse A og B), og dette fører til økt plasmakonsentrasjon av entakapon både i absorpsjons- og eliminasjonsfasene (se punktene 4.2 og 4.3). Der er ikke rapportert spesielle farmakokinetikkstudier av karbidopa og levodopa hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men det er imidlertid anbefalt å administrere Stalevo med forsiktighet til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon: Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken til entakapon. Det er ikke rapportert spesielle farmakokinetikkstudier på levodopa og karbidopa i pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Et lengre doseringsintervall med Stalevo bør imidlertid vurderes for pasienter som gjennomgår dialysebehandling (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for levodopa, karbidopa og entakapon utprøvd alene eller i kombinasjon indikerer ingen spesiell fare for menneske basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering av entakapon ble det observert anemi, som mest sannsynlig oppsto pga. entakapons egenskaper for chelatbinding med jern. Med hensyn på reproduksjonstoksitet for entakapon ble det observert redusert fostervekt og en svakt forsinket benutvikling hos kaniner som ble eksponert for systemiske nivåer i det terapeutiske området. Både levodopa og kombinasjoner av karbidopa og levodopa har forårsaket viscerale og skjelettdeformasjoner i kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Mannitol (E 421)
Povidon K 30 (E 1201)

Filmdrasjering:

Glyserol 85 % (E 422)

Hypromellose

Magnesiumstearat

Polysorbat 80

Rødt jernoksid (E 172)

Sukrose

Titandioksid (E 171)

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)

HDPE-flaske med et barnesikret PP-løkk.

Pakningsstørrelser:

10, 30, 100, 130 og 175 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/03/260/024-028

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. oktober 2003

Dato for siste fornyelse: 17. oktober 2008

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Stalevo 100 mg/25 mg/200 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 100 mg levodopa, 25 mg karbidopa og 200 mg entakapon.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 1,6 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Brunnøde eller grårøde, ovale filmdrasjerte tabletter uten delestrek merket med "LCE 100" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Stalevo er indisert for behandling av voksne pasienter med Parkinsons sykdom og motoriske "end-of-dose"-fluktuasjoner som ikke er stabilisert ved behandling med levodopa/dekarboksylasehemmer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Optimal daglig dose må bestemmes ved grundig titrering av levodopa hos hver enkelt pasient. Den daglige dosen bør fortrinnsvis optimaliseres ved å bruke en av de syv tilgjengelige tablettstyrkene (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).

Pasientene bør instrueres i å ta kun én Stalevo-tablett ved hver dosering. Pasienter som bruker mindre enn 70-100 mg karbidopa daglig opplever oftere kvalme og oppkast. Da det er begrenset erfaring med totale døgndoser høyere enn 200 mg karbidopa, er anbefalt maksimal daglig dose av entakapon 2000 mg, og maksimal dose for Stalevo-styrkene 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 og 150 mg/37,5 mg/200 mg er 10 tabletter per dag. Ti tabletter av Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg tilsvarer 375 mg karbidopa per dag. I henhold til denne daglige karbidopadosen, er anbefalt maksimal daglig dose av Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg 8 tabletter per dag og av Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg 7 tabletter per dag.

Stalevo skal vanligvis brukes av pasienter som er under behandling med tilsvarende doser av levodopa/dekarboksylasehemmer og entakapon i standard formuleringer.

Overføring av pasienter som står på levodopa/dekarboksylasehemmer (karbidopa eller benserazid)-preparater og entakapon-tabletter til Stalevo

a. Pasienter som blir behandlet med entakapon og standard formulering levodopa/karbidopa i doser tilsvarende tablettstyrkene til Stalevo, kan overføres direkte til tilsvarende Stalevo-tabletter.

For eksempel kan en pasient som bruker én tablett av styrken 100 mg/25 mg levodopa/karbidopa og én tablett entakapon 200 mg fire ganger daglig ta én 100 mg/25 mg/200 mg Stalevo-tablett fire ganger daglig isteden for de vanlige levodopa/karbidopa- og entakapondosene.

b. Ved initiering av Stalevo-behandling hos pasienter som allerede blir behandlet med entakapon- og levodopa/karbidopadoser som ikke tilsvarer Stalevo 100 mg/25 mg/200 mg (eller 50 mg/12,5 mg/200 mg eller 75 mg/18,75 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, bør dosering med Stalevo titreres nøye for optimal klinisk respons. Ved initiering bør Stalevo justeres slik at dosen så nært som mulig tilsvarer den totale daglige dosen av levodopa som allerede er i bruk.

c. Ved initiering av Stalevo hos pasienter som allerede blir behandlet med entakapon og levodopa/benserazid i en standard formulering, bør behandlingen med levodopa/benserazid stoppes kvelden før og behandling med Stalevo bør startes morgenen etter. Startdose av Stalevo bør tilføre enten den samme mengden levodopa eller litt (5-10 %) mer.

Hvordan overføre pasienter som ikke behandles med entakapon til Stalevo

Det kan vurderes å gi Stalevo i doser som tilsvarer nåværende behandling hos noen pasienter med Parkinsons sykdom og motoriske ”end-of-dose”-fluktuasjoner som ikke er stabilisert på eksisterende behandling med standard formulering levodopa/dekarboksylasehemmer. En direkte overføring fra levodopa/dekarboksylasehemmer er imidlertid ikke anbefalt for pasienter med dyskinesier eller for de som har daglig levodopadose over 800 mg. Hos slike pasienter er det anbefalt å introdusere entakaponbehandling som en separat behandling (entakapon-tabletter) og justere levodopadosen ved behov, før man fortsetter med behandling med Stalevo.

Entakapon forsterker effekten av levodopa. Det kan derfor være nødvendig å redusere levodopadosen med 10-30 % i løpet av de første dagene eller ukene etter behandlingsstart med Stalevo, spesielt hos pasienter med dyskinesi. Den daglige dosen med levodopa kan reduseres ved å øke doseintervallene og/eller ved å redusere levodopamengden per dose, avhengig av pasientens kliniske tilstand.

Justering av dosen under behandling

Når det er behov for mer levodopa, skal en økning av doseringshyppighet og/eller bruk av en annen styrke av Stalevo vurderes innenfor doseringsanbefalingene.

Når det er behov for mindre levodopa, skal den totale daglige dosen av Stalevo reduseres enten ved å redusere doseringshyppigheten (lengre intervaller mellom hver dose), eller ved å redusere styrken på Stalevo ved hver dosering.

Dersom andre levodopapreparater brukes samtidig med Stalevo-tabletter, bør de maksimale doseringsanbefalingene følges.

Seponering av Stalevo-behandling: Dersom behandling med Stalevo (levodopa/karbidopa/entakapon) opphører og pasienten overføres til behandling med levodopa/dekarboksylasehemmer uten entakapon, er det nødvendig å justere doseringen av annen antiparkinson-behandling, spesielt levodopa, for å oppnå tilstrekkelig kontroll av parkinsonsymptomer.

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

Eldre personer: Det kreves ingen dosejustering av Stalevo hos eldre personer.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Det anbefales at Stalevo skal administreres med forsiktighet til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 5.2). For alvorlig nedsatt leverfunksjon se pkt. 4.3.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken av entakapon. Det foreligger ingen spesielle studier på farmakokinetikk av levodopa og karbidopa hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Behandling med Stalevo bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkludert de som får dialysebehandling (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Hver tablett skal tas oralt med eller uten mat (se pkt. 5.2). Én tablett inneholder én behandlingsdose og tablettene skal kun administreres som hele tabletter.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Trangginklet glaukom.
- Feokromocytom.
- Samtidig administrering av Stalevo og ikke-selektive monoaminoksidase (MAO-A og MAO-B)-hemmere (f.eks. fenelzin, tranlycypromin).
- Samtidig administrering av en selektiv MAO-A-hemmer og en selektiv MAO-B-hemmer (se pkt. 4.5).
- Tidligere forekomst av neuroleptisk malignt syndrom (NMS) og/eller ikke-traumatisk rabdomyolyse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- Stalevo anbefales ikke for behandling av legemiddelinduserte ekstrapyramidale reaksjoner.
- Stalevo bør administreres med forsiktighet til pasienter med iskemisk hjertesykdom, alvorlig kardiovaskulær eller pulmonær sykdom, bronkialastma, nyre- eller endokrine sykdommer, tidligere ulcus pepticum eller kramper.
- Hos pasienter som har hatt hjerteinfarkt og som har gjenværende atrielle nodale eller ventrikulære arytmier bør hjertefunksjonen overvåkes ekstra nøye i løpet av perioden hvor initial dosejustering foretas.
- Alle pasienter som behandles med Stalevo bør overvåkes nøye med hensyn på utvikling av mentale endringer, depresjon med suicidale tendenser og annen alvorlig asosial adferd. Pasienter med tidligere eller eksisterende psykoser bør behandles med forsiktighet.
- Samtidig administrering av antipsykotiske legemidler med dopaminreseptor-blokkerende egenskaper, spesielt D₂-reseptor antagonist bør utføres med forsiktighet, og pasienten bør følges nøye om antiparkinson-effekten skulle avta eller parkinsonsymptomer forverres.
- Pasienter med kronisk åpenvinklet glaukom kan med forsiktighet behandles med Stalevo dersom det intraokulære trykket er godt kontrollert og pasienten overvåkes nøye med hensyn på endringer i intraokulært trykk.
- Stalevo kan indusere ortostatisk hypotensjon. Stalevo bør derfor gis med forsiktighet til pasienter som bruker andre legemidler som kan forårsake ortostatisk hypotensjon.
- Entakapon har sammen med levodopa blitt forbundet med somnolens og plutselige innsettende søvnepisoder hos pasienter med Parkinsons sykdom, og det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner (se pkt. 4.7).
- I kliniske studier var dopaminerge bivirkninger, for eksempel dyskinesier, mer vanlige hos pasienter som ble behandlet med entakapon og dopaminagonister (slik som bromokriptin), selegilin eller amantadin, sammenlignet med de som fikk placebo i kombinasjon med de samme stoffene. Det kan være nødvendig å justere dosene av andre antiparkinsonmidler når behandling med Stalevo settes i gang hos en pasient som ikke allerede behandles med entakapon.
- Rabdomyolyse sekundært til alvorlige dyskinesier eller neuroleptisk malignt syndrom (NMS) er observert sjeldent hos pasienter med Parkinsons sykdom. Enhver plutselig dosereduksjon eller seponering av levodopa bør derfor følges nøye, spesielt hos pasienter som også bruker neuroleptika. NMS, inkludert rabdomyolyse og hypertermi, karakteriseres ved motoriske symptomer (stivhet, myoklonus, tremor), endring av mental tilstand (f.eks. agitasjon, forvirring, koma), hypertermi, autonom dysfunksjon (takykardi, labilt blodtrykk) og forhøyet serum

kreatinfosfokinase. I enkelte tilfeller vil kun noen av disse symptomene og/eller funnene være tilstede. En tidlig diagnose er viktig for riktig håndtering av NMS. Et syndrom som ligner neuroleptisk malignt syndrom, inkludert muskelstivhet, forhøyet kroppstemperatur, mentale endringer og økt serum kreatinfosfokinase har vært rapportert ved rask seponering av antiparkinsonmidler. Verken NMS eller rhabdomyolyse har blitt rapportert i forbindelse med entakaponbehandling i kliniske utprøvinger hvor entakapon ble raskt seponert. Etter at entakapon kom på markedet er det rapportert isolerte tilfeller av NMS, spesielt etter plutselig dosereduksjon eller seponering av entakapon og andre samtidig administrerte dopaminerge legemidler. Når det anses nødvendig skal erstatning av Stalevo med levodopa og dekarboksylasehemmer uten entakapon eller annen dopaminerg behandling foregå langsamt og økning av levodopadosen kan være nødvendig.

- Dersom det er behov for generell anestesi kan behandlingen med Stalevo fortsette så lenge pasienten får lov til å innta væske og perorale legemidler. Dersom behandlingen må stoppes midlertidig, kan behandling med Stalevo gjenopptas så snart perorale legemidler kan tas med samme daglige dose som tidligere.
- Det anbefales jevnlig vurdering av hepatisk-, hematopoietisk-, kardiovaskulær- og renal funksjon i løpet av forlenget behandling med Stalevo.
- 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 impuls kontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgsyter bør gjøres oppmerksomme på at atferdssymptomer på impuls kontrollforstyrrelser, inkludert patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsførbruk -eller kjøp, overspising og tvangsspising kan oppstå hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger som inneholder levodopa, inklusive Stalevo. 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.
- Levodopa/karbidopa kan gi falske positive svar ved bruk av testpinne for testing av ketoner i urinen, og denne reaksjonen endres ikke ved koking av urinprøven. Bruk av glukose oksidase metoder kan gi falske negative svar på glukosider.
- Stalevo inneholder sukrose, og pasienter med sjeldne arvelige lidelser som fruktoseintoleranse, glukose-galaktose-malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antiparkinsonmidler: Det har til nå ikke vært noen indikasjoner på interaksjoner som kan utelukke eksisterende bruk av standard antiparkinsonmidler sammen med Stalevo-behandling. Høye doser av entakapon kan påvirke absorpsjonen av karbidopa. Ingen interaksjoner med karbidopa har imidlertid blitt observert med det anbefalte doseringsskjemaet (200 mg entakapon inntil 10 ganger daglig). Det ble ikke observert interaksjoner mellom entakapon og selegilin i studier med gjentatt dosering hos pasienter med Parkinsons sykdom som ble behandlet med levodopa/dekarboksylasehemmer. Daglig dose av selegilin bør ikke overstige 10 mg ved samtidig bruk med Stalevo.

Det bør utvises forsiktighet når følgende legemidler administreres samtidig med levodopa.

Antihypertensiva: Symptomatisk postural hypotensjon kan oppstå når pasienter som allerede bruker antihypertensiva får levodopa i tillegg. Dosejustering av antihypertensivt legemiddel kan være nødvendig.

Antidepressiva: Reaksjoner, inkludert hypertensjon og dyskinesier, har i sjeldne tilfeller vært rapportert ved samtidig bruk av trisykliske antidepressiva og levodopa/karbidopa. Interaksjoner mellom entakapon og imipramin og mellom entakapon og moklobemid har blitt undersøkt i

enkeltdosestudier hos friske frivillige. Det ble ikke observert noen farmakodynamiske interaksjoner. Et stort antall Parkinson-pasienter har blitt behandlet med kombinasjonen levodopa, karbidopa og entakapon med flere andre legemidler, bl.a. MAO-A-hemmere, trisykliske antidepressiva, noradrenalin-reopptakshemmere slik som desipramin, maprotilin og venlafaxin og legemidler som metaboliseres via COMT (f.eks. katekollignenede forbindelser, paroksetin). Det har ikke blitt observert noen farmakodynamiske interaksjoner. Det skal imidlertid utvises forsiktighet når disse legemidlene brukes samtidig med Stalevo (se punktene 4.3 og 4.4).

Andre legemidler: Dopaminreseptorantagonister (f.eks. noen antipsykotika og antiemetika), fenytoin og papaverin kan redusere levodopas terapeutiske effekt. Pasienter som bruker disse legemidlene samtidig med Stalevo bør overvåkes nøye med hensyn på tap av terapeutisk respons.

Pga. entakapons affinitet til cytokrom P450 2C9 *in vitro* (se pkt. 5.2), kan Stalevo interferere med virkestoffer der metabolismen er avhengig av dette isoenzymet, slik som S-warfarin. I en interaksjonsstudie med friske frivillige endret imidlertid ikke entakapon plasmanivåene av S-warfarin, mens AUC for R-warfarin økte gjennomsnittlig med 18 % (CI₉₀ 11-26 %). INR-verdiene økte gjennomsnittlig med 13 % (CI₉₀ 6-19 %). Det er derfor anbefalt kontroll av INR når behandling med Stalevo startes hos pasienter som behandles med warfarin.

Andre former for interaksjon: Levodopa konkurrerer med visse aminosyrer, og absorpsjonen av Stalevo kan derfor nedsettes hos noen pasienter på høyproteindiett.

Levodopa og entakapon kan danne chelater med jern i gastrointestinaltraktus. Stalevo og jernpreparater skal derfor tas med minst 2-3 timers mellomrom (se pkt. 4.8).

In vitro data: Entakapon bindes til bindingssete II på humant albumin, som også binder flere andre legemidler, inkludert diazepam og ibuprofen. Ifølge *in vitro*-studier skjer det ingen betydelig utskiftning ved terapeutiske konsentrasjoner av legemidlene. Per i dag er det derfor ikke noen indikasjon på slike interaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av kombinasjonen levodopa/karbidopa/entakapon hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet for hvert enkelt av virkestoffene (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Stalevo bør ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelene for moren oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming

Levodopa skilles ut i human morsmelk. Det er vist at amming hemmes ved bruk av levodopa. Karbidopa og entakapon ble utskilt i melk hos dyr, men det er ikke kjent om de skilles ut i human morsmelk. Sikkerheten av levodopa, karbidopa eller entakapon hos nyfødte er ikke kjent. Kvinner bør ikke amme når de behandles med Stalevo.

Fertilitet

Det er ikke observert noen bivirkninger på fertilitet i prekliniske studier ved bruk av entakapon, karbidopa eller levodopa alene. Fertilitetsstudier med dyr har ikke vært utført med kombinasjonen entakapon, levodopa og karbidopa.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Stalevo kan ha en stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Levodopa, karbidopa og entakapon kan sammen forårsake svimmelhet og symptomatisk ortostatisme. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner.

Pasienter som behandles med Stalevo og viser tegn til somnolens og/eller plutselige søvnepisoder må informeres om å unngå bilkjøring eller delta i aktiviteter hvor nedsatt årvåkenhet kan føre til risiko for

alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f.eks. betjene maskiner) inntil slike episoder opphører (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkninger med Stalevo er dyskinesier som forekommer hos ca. 19 % av pasientene, gastrointestinale symptomer inkludert kvalme og diaré som forekommer hos henholdsvis ca. 15 % og 12 % av pasientene, smerter i muskler, muskel-skjelett og bindevev som forekommer hos ca. 12 % av pasientene, og ufarlig rødbrun misfarging av urin (kromaturi) som forekommer hos ca. 10 % av pasientene. Alvorlige tilfeller av gastrointestinal blødning (mindre vanlige) og angioødem (sjeldne) har blitt observert i kliniske studier med Stalevo eller entakapon kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer. Alvorlig hepatitt med hovedsakelig kolestatiske trekk, rabdomyolyse og nevroleptisk malignt syndrom kan oppstå med Stalevo selv om ingen tilfeller har blitt sett i data fra kliniske studier.

b. Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger, oppført i tabell 1, har blitt samlet fra både 11 dobbeltblinde, kliniske studier med 3230 pasienter (1810 behandlet med Stalevo eller entakapon kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer og 1420 behandlet med placebo kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer eller kabergolin kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer) og fra data på kombinasjonen entakapon og levodopa/dekarboksylasehemmer innhentet etter markedsføring etter at entakapon kom på markedet.

Bivirkningene er rangert etter hyppighet med de mest hyppige først og etter følgende inndeling: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data, siden ingen sikre estimater kan trekkes ut fra kliniske eller epidemiologiske studier).

Tabell 1. Bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Anemi
Mindre vanlige: Trombocytopeni

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Vekttap*, redusert appetitt*

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Depresjon, hallusinasjoner, forvirring*, unormale drømmer*, angst, insomnia
Mindre vanlige: Psykoser, agitasjon*
Ikke kjent: Suicidal oppførsel

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Dyskinesier*
Vanlige: Forverring av Parkinsons sykdom (f.eks. bradykinesi), tremor, av-og-på fenomen, dystoni, mental svekkelse, (f. eks. svekket hukommelse, demens), søvnighet, svimmelhet*, hodepine
Ikke kjent: Nevroleptisk malignt syndrom*

Øyesykdommer

Vanlige: Sløret syn

Hjertesykdommer

Vanlige: Iskemiske hjertesykdommer bortsett fra myokardinfarkt (f.eks. angina pectoris)**,
uregelmessig hjerterytme
Mindre vanlige: Myokardinfarkt**

Karsykdommer

Vanlige: Ortostatisk hypotensjon, hypertensjon
Mindre vanlige: Gastrointestinal blødning

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Dyspné

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Diaré*, kvalme*
Vanlige: Konstipasjon*, oppkast*, dyspepsi, abdominalsmerter og -ubehag*, munntørret*
Mindre vanlige: Kolitt*, dysfagi

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Unormale leverfunksjonstester*
Ikke kjent: Hepatitt hovedsakelig med kolestatiske trekk (se pkt. 4.4)*

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Utslett*, hyperhidrose
Mindre vanlige: Misfarging av annet enn urin (f.eks. hud, negler, hår, svette)*
Sjeldne: Angionevrotisk ødem
Ikke kjent: Urtikaria*

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlig: Smerter i muskler, muskel-skjelett og bindevev*
Vanlige: Muskelkramper, leddsmerter
Ikke kjent: Rabdomyolyse*

Sykdommer i nyre- og urinveier

Svært vanlige: Kromaturi*
Vanlige: Urinveisinfeksjon
Mindre vanlige: Urinretensjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Brystsmerter, perifere ødemer, fall, ustø gange, asteni, utmattelse
Mindre vanlige: Dårlig allmenntilstand

*Bivirkninger som hovedsakelig er knyttet til entakapon eller forekommer hyppigere (ved frekvensdifferanse på minst 1 % i data fra kliniske studier) med entakapon enn levodopa/dekarboksylasehemmer alene. Se punkt c.

**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 ”end-of-dose”-fluktuasjoner.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger som hovedsakelig er knyttet til entakapon eller er hyppigere med entakapon enn med levodopa/dekarboksylasehemmer alene er merket med en stjerne i tabell 1, pkt. 4.8b. Noen av disse bivirkningene er relatert til den økte dopaminerge aktiviteten (f.eks. dyskinesi, kvalme og oppkast) og forekommer oftest i begynnelsen av behandlingen. Reduksjon av levodopadose reduserer alvorlighetsgraden og hyppigheten av disse dopaminerge reaksjoner. Noen få bivirkninger er kjent for å være direkte knyttet til virkestoffet entakapon inkludert diaré og rødbrun misfarging av urin. Entakapon kan i enkelte tilfeller også forårsake misfarging av f.eks. hud, negler, hår og svette. Andre

bivirkninger med stjerne i tabell 1, pkt. 4.8b er merket basert på at de enten forekommer hyppigere (ved frekvensforskjell på minst 1 %) i data fra kliniske studier med entakapon enn for levodopa/dekarboksylasehemmer alene eller at det er mottatt individuelle sikkerhetsrapporter etter at entakapon kom på markedet.

Kramper har vært sjeldent observert med levodopa/karbidopa, men det er imidlertid ikke funnet årsakssammenheng knyttet til behandling med levodopa/karbidopa.

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 som inneholder levodopa, inklusive Stalevo (se pkt. 4.4).

Entakapon har sammen med levodopa blitt assosiert til isolerte tilfeller av omfattende somnolens på dagtid og plutselig innsettende søvnepisoder.

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 høyeste daglige dose av levodopa og entakapon henholdsvis er 10 000 mg og 40 000 mg. Akutte symptomer og tegn ved overdosering inkluderer agitasjon, forvirring, koma, bradykardi, ventrikulær takykardi, Cheyne-Stokes respirasjon, misfarging av hud, tunge og øyets bindehinne samt kromaturi. Behandling av akutt overdose med Stalevo er den samme som ved akutt overdose med levodopa. Pyridoxin har imidlertid ingen effekt mot virkningene av Stalevo. Sykehusinnleggelse anbefales og generelle støttetiltak bør igangsettes med umiddelbar magetømming og gjentatte doser med medisinsk kull over tid. Dette kan spesielt øke eliminasjonen av entakapon ved å redusere absorpsjonen/reabsorpsjonen fra gastrointestinaltraktus. Tilstrekkelig respirasjon, sirkulasjon og nyrefunksjon bør overvåkes nøye og tilpassede støttetiltak benyttes. EKG-overvåking bør igangsettes, og pasienten bør følges nøye med hensyn på mulig utvikling av arytmier. Behandling med antiarytmika bør gis ved behov. Muligheten for at pasienten har tatt andre legemidler i tillegg til Stalevo bør tas med i vurderingen. Nyten av dialysebehandling ved overdosering er ikke kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, dopa og dopaderivater., ATC-kode: N04B A03

I henhold til rådende oppfatning er symptomer ved Parkinsons sykdom knyttet til mangel på dopamin i corpus striatum. Dopamin krysser ikke blod-hjerne-barrieren. Levodopa, forløper til dopamin, krysser blod-hjerne-barrieren og reduserer symptomene knyttet til sykdommen. Levodopa metaboliseres i stor grad perifert, og bare en liten del av gitt dose når derfor sentralnervesystemet når levodopa administreres uten hemmere av metabolske enzymer.

Karbidopa og benserazid er perifere dekarboksylasehemmere som reduserer den perifere metabolismen av levodopa til dopamin, og mer levodopa er derfor tilgjengelig for hjernen. Når dekarboksyleringen av levodopa reduseres ved samtidig administrering av en dekarboksylasehemmer, kan en lavere dose av levodopa benyttes, og forekomsten av bivirkninger, slik som kvalme, reduseres.

Ved å hemme dekarboksylase med en dekarboksylasehemmer blir katekol-O-metyltransferase (COMT) hovedmetabolismeveien for levodopa perifert og katalyserer omdannelsen av levodopa til 3-O-metyldopa (3-OMD), en potensielt skadelig metabolitt av levodopa. Entakapon er en reversibel, spesifikk og i hovedsak perifertvirkende COMT-hemmer beregnet for samtidig administrering med levodopa. Entakapon reduserer clearance av levodopa fra blodet og fører til økt areal under kurven (AUC) i den farmakokinetiske profilen av levodopa. Som et resultat av dette forsterkes og forlenges den kliniske responsen av hver levodopadose.

De terapeutiske effektene av Stalevo er vist i to fase III dobbeltblinde studier hvor 376 pasienter med Parkinsons sykdom med motoriske "end-of-dose"-fluktuasjoner ble behandlet med entakapon eller placebo med hver av dosene med levodopa/dekarboksylasehemmer. Daglig "on-tid" med eller uten entakapon ble registrert i dagbøker av pasientene. I den første studien økte entakapon gjennomsnittlig «on-tid» med 1 time og 20 minutter (CI_{95%} 45 minutter, 1 time 56 minutter) fra "baseline". Dette tilsvarer en økning på 8,3 % i andel av daglig "on-tid". Tilsvarende var reduksjon av daglig "off-tid" 24 % i entakapongruppen og 0 % i placebogruppen. I den andre studien økte gjennomsnittlig andel av daglig "on-tid" med 4,5 % (CI_{95%} 0,93 %, 7,97 %) fra "baseline". Dette kan overføres til en gjennomsnittlig økning i daglig "on-tid" på 35 minutter. Tilsvarende ble daglig "off-tid" redusert med 18 % med entakapon og 5 % med placebo. Effektene av Stalevo-tabletter er tilsvarende entakapon 200 mg tabletter administrert samtidig med markedsførte standard formulerte preparater med karbidopa/levodopa i tilsvarende doser, og disse resultatene kan derfor også anvendes for å beskrive effekten av Stalevo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Virkestoffenes generelle egenskaper

Absorpsjon/distribusjon: Det er betydelige inter- og intraindividuelle variasjoner med hensyn på absorpsjon av levodopa, karbidopa og entakapon. Både levodopa og entakapon absorberes og elimineres raskt. Karbidopa absorberes og elimineres noe mer langsomt enn levodopa. Biotilgjengeligheten for levodopa er 15-33 %, for karbidopa 40-70 % og for entakapon 35 % etter en peroral dose på 200 mg, når disse gis hver for seg, uten de to andre virkestoffene. Måltider som inneholder mye store nøytrale aminosyrer kan forsinke og redusere absorpsjonen av levodopa. Absorpsjonen av entakapon påvirkes ikke i betydelig grad av mat. Distribusjonsvolumene for både levodopa (Vd 0,36-1,6 liter/kg) og entakapon (Vd_{ss} 0,27 liter/kg) er relativt små, og for karbidopa er det ingen tilgjengelige data.

Levodopa er bare i liten grad, ca. 10-30 %, bundet til plasmaproteiner, karbidopa er bundet ca. 36 %, mens entakapon i høy grad er bundet til plasmaproteiner (ca. 98 %), i hovedsak til serumalbumin. Ved terapeutiske konsentrasjoner erstatter ikke entakapon andre sterkt bundne legemidler (f.eks. warfarin, salisylsyre, fenybutazon eller diazepam), og erstattes heller ikke i særlig grad av noen av disse legemidlene ved terapeutiske eller høyere konsentrasjoner.

Biotransformasjon og eliminasjon: Levodopa metaboliseres i stor grad til forskjellige metabolitter, der dekarboksylering ved dopadekarboksylase (DDC) og O-metylering ved katekol-O-metyltransferase (COMT) er de viktigste metabolismeveiene.

Karbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter som skilles ut i urinen som glukuronider og ikke-konjugerte komponenter. Uforandret karbidopa utgjør 30 % av det som totalt skilles ut i urinen.

Entakapon metaboliseres nesten fullstendig før utskillelse via urinen (10-20 %) og via galle og fæces (80-90 %). Hovedmetabolismeveien er glukuronidering av entakapon og dens aktive metabolitt, cis-isomeren, som utgjør ca. 5 % av total plasmamengde.

Total clearance for levodopa ligger i området 0,55-1,38 liter/kg/time og for entakapon i området 0,70 liter/kg/time. Halveringstiden ved eliminasjon (t_{1/2}) er 0,6-1,3 timer for levodopa, 2-3 timer for karbidopa og 0,4-0,7 timer for entakapon når de er administrert hver for seg.

Pga. kort halveringstid ved eliminasjon oppstår det ingen reell akkumulering av levodopa eller entakapon ved gjentatt administrering.

Data fra *in vitro*-studier med humane levermikrosomale preparater indikerer at entakapon hemmer cytokrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entakapon viste lite eller ingen hemming av andre typer P450 isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A OG CYP2C19), se pkt. 4.5.

Egenskaper hos pasienter

Eldre personer: Absorpsjonen av levodopa, administrert uten karbidopa og entakapon, er større og elimineringen saktere hos eldre personer enn hos yngre personer. Imidlertid er absorpsjonen av levodopa lik for eldre personer og yngre personer når karbidopa kombineres med levodopa, men AUC er fremdeles 1,5 ganger større hos eldre personer pga. redusert dekarboksylasehemmer-aktivitet og lavere clearance ved høyere alder. Det er ingen signifikant forskjell i AUC for karbidopa eller entakapon mellom yngre (45-64 år) og eldre personer (65-75 år).

Kjønn: Biotilgjengeligheten av levodopa er signifikant høyere hos kvinner enn hos menn. I farmakokinetiske studier med Stalevo var biotilgjengeligheten av levodopa høyere for kvinner enn for menn, hovedsakelig pga. forskjellen i kroppsvekt, mens det var ingen kjønnsforskjeller med karbidopa og entakapon.

Nedsatt leverfunksjon: Metabolismen av entakapon er redusert hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon ("Child-Pugh" klasse A og B), og dette fører til økt plasmakonsentrasjon av entakapon både i absorpsjons- og eliminasjonsfasene (se punktene 4.2 og 4.3). Der er ikke rapportert spesielle farmakokinetikkstudier av karbidopa og levodopa hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men det er imidlertid anbefalt å administrere Stalevo med forsiktighet til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon: Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken til entakapon. Det er ikke rapportert spesielle farmakokinetikkstudier på levodopa og karbidopa i pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Et lengre doseringsintervall med Stalevo bør imidlertid vurderes for pasienter som gjennomgår dialysebehandling (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for levodopa, karbidopa og entakapon utprøvd alene eller i kombinasjon indikerer ingen spesiell fare for menneske basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering av entakapon ble det observert anemi, som mest sannsynlig oppsto pga. entakapons egenskaper for chelatbinding med jern. Med hensyn på reproduksjonstoksitet for entakapon ble det observert redusert fostervekt og en svakt forsinket benutvikling hos kaniner som ble eksponert for systemiske nivåer i det terapeutiske området. Både levodopa og kombinasjoner av karbidopa og levodopa har forårsaket viscerale og skjelettdeformasjoner i kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Mannitol (E 421)
Povidon K 30 (E 1201)

Filmdrasjering:

Glyserol 85 % (E 422)

Hypromellose

Magnesiumstearat

Polysorbat 80

Rødt jernoksid (E 172)

Sukrose

Titandioksid (E 171)

Gult jernoksid (E 172)

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)

HDPE-flaske med et barnesikret PP-løkk.

Pakningsstørrelser:

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/03/260/005-008

EU/1/03/260/014

EU/1/03/260/017

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. oktober 2003

Dato for siste fornyelse: 17. oktober 2008

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 125 mg levodopa, 31,25 mg karbidopa og 200 mg entakapon.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 1,6 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Lyst brunrøde, ovale filmdrasjerte tabletter merket med "LCE 125" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Stalevo er indisert for behandling av voksne pasienter med Parkinsons sykdom og motoriske "end-of-dose"-fluktasjoner som ikke er stabilisert ved behandling med levodopa/dekarboksylasehemmer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Optimal daglig dose må bestemmes ved grundig titrering av levodopa hos hver enkelt pasient. Den daglige dosen bør fortrinnsvis optimaliseres ved å bruke en av de syv tilgjengelige tablettstyrkene (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).

Pasientene bør instrueres i å ta kun én Stalevo-tablett ved hver dosering. Pasienter som bruker mindre enn 70-100 mg karbidopa daglig opplever oftere kvalme og oppkast. Da det er begrenset erfaring med totale døgndoser høyere enn 200 mg karbidopa, er anbefalt maksimal daglig dose av entakapon 2000 mg, og maksimal dose for Stalevo-styrkene 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 og 150 mg/37,5 mg/200 mg er 10 tabletter per dag. Ti tabletter av Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg tilsvarer 375 mg karbidopa per dag. I henhold til denne daglige karbidopadosen, er anbefalt maksimal daglig dose av Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg 8 tabletter per dag og av Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg 7 tabletter per dag.

Stalevo skal vanligvis brukes av pasienter som er under behandling med tilsvarende doser av levodopa/dekarboksylasehemmer og entakapon i standard formuleringer.

Overføring av pasienter som står på levodopa/dekarboksylasehemmer (karbidopa eller benserazid)-preparater og entakapon-tabletter til Stalevo

a. Pasienter som blir behandlet med entakapon og standard formulering levodopa/karbidopa i doser tilsvarende tablettstyrkene til Stalevo, kan overføres direkte til tilsvarende Stalevo-tabletter.

For eksempel kan en pasient som bruker én tablett av styrken 50 mg/12,5 mg levodopa/karbidopa og én tablett entakapon 200 mg fire ganger daglig ta én 50 mg/12,5 mg/200 mg Stalevo-tablett fire ganger daglig isteden for de vanlige levodopa/karbidopa- og entakapondosene.

b. Ved initiering av Stalevo-behandling hos pasienter som allerede blir behandlet med entakapon- og levodopa/karbidopadoser som ikke tilsvarer Stalevo 125 mg/31,25 mg/200 mg (eller 50 mg/12,5 mg/200 mg eller 75 mg/18,75 mg/200 mg eller 100 mg/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, bør dosering med Stalevo titreres nøye for optimal klinisk respons. Ved initiering bør Stalevo justeres slik at dosen så nært som mulig tilsvarer den totale daglige dosen av levodopa som allerede er i bruk.

c. Ved initiering av Stalevo hos pasienter som allerede blir behandlet med entakapon og levodopa/benserazid i en standard formulering, bør behandlingen med levodopa/benserazid stoppes kvelden før og behandling med Stalevo bør startes morgenen etter. Startdose av Stalevo bør tilføre enten den samme mengden levodopa eller litt (5-10 %) mer.

Hvordan overføre pasienter som ikke behandles med entakapon til Stalevo

Det kan vurderes å gi Stalevo i doser som tilsvarer nåværende behandling hos noen pasienter med Parkinsons sykdom og motoriske ”end-of-dose”-fluktuasjoner som ikke er stabilisert på eksisterende behandling med standard formulering levodopa/dekarboksylasehemmer. En direkte overføring fra levodopa/dekarboksylasehemmer er imidlertid ikke anbefalt for pasienter med dyskinesier eller for de som har daglig levodopadose over 800 mg. Hos slike pasienter er det anbefalt å introdusere entakaponbehandling som en separat behandling (entakapon-tabletter) og justere levodopadosen ved behov, før man fortsetter med behandling med Stalevo.

Entakapon forsterker effekten av levodopa. Det kan derfor være nødvendig å redusere levodopadosen med 10-30 % i løpet av de første dagene eller ukene etter behandlingsstart med Stalevo, spesielt hos pasienter med dyskinesi. Den daglige dosen med levodopa kan reduseres ved å øke doseintervallene og/eller ved å redusere levodopamengden per dose, avhengig av pasientens kliniske tilstand.

Justering av dosen under behandling

Når det er behov for mer levodopa, skal en økning av doseringshyppighet og/eller bruk av en annen styrke av Stalevo vurderes innenfor doseringsanbefalingene.

Når det er behov for mindre levodopa, skal den totale daglige dosen av Stalevo reduseres enten ved å redusere doseringshyppigheten (lengre intervaller mellom hver dose), eller ved å redusere styrken på Stalevo ved hver dosering.

Dersom andre levodopapreparater brukes samtidig med Stalevo-tabletter, bør de maksimale doseringsanbefalingene følges.

Seponering av Stalevo-behandling: Dersom behandling med Stalevo (levodopa/karbidopa/entakapon) opphører og pasienten overføres til behandling med levodopa/dekarboksylasehemmer uten entakapon, er det nødvendig å justere doseringen av annen antiparkinson-behandling, spesielt levodopa, for å oppnå tilstrekkelig kontroll av parkinsonsymptomer.

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

Eldre personer: Det kreves ingen dosejustering av Stalevo hos eldre personer.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Det anbefales at Stalevo skal administreres med forsiktighet til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 5.2). For alvorlig nedsatt leverfunksjon se pkt. 4.3.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken av entakapon. Det foreligger ingen spesielle studier på farmakokinetikk av levodopa og karbidopa hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Behandling med Stalevo bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkludert de som får dialysebehandling (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Hver tablett skal tas oralt med eller uten mat (se pkt. 5.2). Én tablett inneholder én behandlingsdose og tablettene skal kun administreres som hele tabletter.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Trangginklet glaukom.
- Feokromocytom.
- Samtidig administrering av Stalevo og ikke-selektive monoaminoksidase (MAO-A og MAO-B)-hemmere (f.eks. fenelzin, tranlycypromin).
- Samtidig administrering av en selektiv MAO-A-hemmer og en selektiv MAO-B-hemmer (se pkt. 4.5).
- Tidligere forekomst av neuroleptisk malignt syndrom (NMS) og/eller ikke-traumatisk rabdomyolyse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- Stalevo anbefales ikke for behandling av legemiddelinduserte ekstrapyramidale reaksjoner.
- Stalevo bør administreres med forsiktighet til pasienter med iskemisk hjertesykdom, alvorlig kardiovaskulær eller pulmonær sykdom, bronkialastma, nyre- eller endokrine sykdommer, tidligere ulcus pepticum eller kramper.
- Hos pasienter som har hatt hjerteinfarkt og som har gjenværende atrielle nodale eller ventrikulære arytmier bør hjertefunksjonen overvåkes ekstra nøye i løpet av perioden hvor initial dosejustering foretas.
- Alle pasienter som behandles med Stalevo bør overvåkes nøye med hensyn på utvikling av mentale endringer, depresjon med suicidale tendenser og annen alvorlig asosial adferd. Pasienter med tidligere eller eksisterende psykoser bør behandles med forsiktighet.
- Samtidig administrering av antipsykotiske legemidler med dopaminreseptor-blokkerende egenskaper, spesielt D₂-reseptor antagonist bør utføres med forsiktighet, og pasienten bør følges nøye om antiparkinson-effekten skulle avta eller parkinsonsymptomer forverres.
- Pasienter med kronisk åpenvinklet glaukom kan med forsiktighet behandles med Stalevo dersom det intraokulære trykket er godt kontrollert og pasienten overvåkes nøye med hensyn på endringer i intraokulært trykk.
- Stalevo kan indusere ortostatisk hypotensjon. Stalevo bør derfor gis med forsiktighet til pasienter som bruker andre legemidler som kan forårsake ortostatisk hypotensjon.
- Entakapon har sammen med levodopa blitt forbundet med somnolens og plutselige innsettende søvnepisoder hos pasienter med Parkinsons sykdom, og det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner (se pkt. 4.7).
- I kliniske studier var dopaminerge bivirkninger, for eksempel dyskinesier, mer vanlige hos pasienter som ble behandlet med entakapon og dopaminagonister (slik som bromokriptin), selegilin eller amantadin, sammenlignet med de som fikk placebo i kombinasjon med de samme stoffene. Det kan være nødvendig å justere dosene av andre antiparkinsonmidler når behandling med Stalevo settes i gang hos en pasient som ikke allerede behandles med entakapon.
- Rabdomyolyse sekundært til alvorlige dyskinesier eller neuroleptisk malignt syndrom (NMS) er observert sjeldent hos pasienter med Parkinsons sykdom. Enhver plutselig dosereduksjon eller seponering av levodopa bør derfor følges nøye, spesielt hos pasienter som også bruker neuroleptika. NMS, inkludert rabdomyolyse og hypertermi, karakteriseres ved motoriske symptomer (stivhet, myoklonus, tremor), endring av mental tilstand (f.eks. agitasjon, forvirring, koma), hypertermi, autonom dysfunksjon (takykardi, labilt blodtrykk) og forhøyet serum

kreatinfosfokinase. I enkelte tilfeller vil kun noen av disse symptomene og/eller funnene være tilstede. En tidlig diagnose er viktig for riktig håndtering av NMS. Et syndrom som ligner neuroleptisk malignt syndrom, inkludert muskelstivhet, forhøyet kroppstemperatur, mentale endringer og økt serum kreatinfosfokinase har vært rapportert ved rask seponering av antiparkinsonmidler. Verken NMS eller rhabdomyolyse har blitt rapportert i forbindelse med entakaponbehandling i kliniske utprøvinger hvor entakapon ble raskt seponert. Etter at entakapon kom på markedet er det rapportert isolerte tilfeller av NMS, spesielt etter plutselig dosereduksjon eller seponering av entakapon og andre samtidig administrerte dopaminerge legemidler. Når det anses nødvendig skal erstatning av Stalevo med levodopa og dekarboksylasehemmer uten entakapon eller annen dopaminerg behandling foregå langsamt og økning av levodopadosen kan være nødvendig.

- Dersom det er behov for generell anestesi kan behandlingen med Stalevo fortsette så lenge pasienten får lov til å innta væske og perorale legemidler. Dersom behandlingen må stoppes midlertidig, kan behandling med Stalevo gjenopptas så snart perorale legemidler kan tas med samme daglige dose som tidligere.
- Det anbefales jevnlig vurdering av hepatisk-, hematopoietisk-, kardiovaskulær- og renal funksjon i løpet av forlenget behandling med Stalevo.
- 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 impuls kontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgsyter bør gjøres oppmerksomme på at atferdssymptomer på impuls kontrollforstyrrelser, inkludert patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsførbruk -eller kjøp, overspising og tvangsspising kan oppstå hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger som inneholder levodopa, inklusive Stalevo. 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.
- Levodopa/karbidopa kan gi falske positive svar ved bruk av testpinne for testing av ketoner i urinen, og denne reaksjonen endres ikke ved koking av urinprøven. Bruk av glukose oksidase metoder kan gi falske negative svar på glukosider.
- Stalevo inneholder sukrose, og pasienter med sjeldne arvelige lidelser som fruktoseintoleranse, glukose-galaktose-malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antiparkinsonmidler: Det har til nå ikke vært noen indikasjoner på interaksjoner som kan utelukke eksisterende bruk av standard antiparkinsonmidler sammen med Stalevo-behandling. Høye doser av entakapon kan påvirke absorpsjonen av karbidopa. Ingen interaksjoner med karbidopa har imidlertid blitt observert med det anbefalte doseringsskjemaet (200 mg entakapon inntil 10 ganger daglig). Det ble ikke observert interaksjoner mellom entakapon og selegilin i studier med gjentatt dosering hos pasienter med Parkinsons sykdom som ble behandlet med levodopa/dekarboksylasehemmer. Daglig dose av selegilin bør ikke overstige 10 mg ved samtidig bruk med Stalevo.

Det bør utvises forsiktighet når følgende legemidler administreres samtidig med levodopa.

Antihypertensiva: Symptomatisk postural hypotensjon kan oppstå når pasienter som allerede bruker antihypertensiva får levodopa i tillegg. Dosejustering av antihypertensivt legemiddel kan være nødvendig.

Antidepressiva: Reaksjoner, inkludert hypertensjon og dyskinesier, har i sjeldne tilfeller vært rapportert ved samtidig bruk av trisykliske antidepressiva og levodopa/karbidopa. Interaksjoner mellom entakapon og imipramin og mellom entakapon og moklobemid har blitt undersøkt i

enkeltdosestudier hos friske frivillige. Det ble ikke observert noen farmakodynamiske interaksjoner. Et stort antall Parkinson-pasienter har blitt behandlet med kombinasjonen levodopa, karbidopa og entakapon med flere andre legemidler, bl.a. MAO-A-hemmere, trisykliske antidepressiva, noradrenalin-reopptakshemmere slik som desipramin, maprotilin og venlafaxin og legemidler som metaboliseres via COMT (f.eks. katekollignenede forbindelser, paroksetin). Det har ikke blitt observert noen farmakodynamiske interaksjoner. Det skal imidlertid utvises forsiktighet når disse legemidlene brukes samtidig med Stalevo (se punktene 4.3 og 4.4).

Andre legemidler: Dopaminreseptorantagonister (f.eks. noen antipsykotika og antiemetika), fenytoin og papaverin kan redusere levodopas terapeutiske effekt. Pasienter som bruker disse legemidlene samtidig med Stalevo bør overvåkes nøye med hensyn på tap av terapeutisk respons.

Pga. entakapons affinitet til cytokrom P450 2C9 *in vitro* (se pkt. 5.2), kan Stalevo interferere med virkestoffer der metabolismen er avhengig av dette isoenzymet, slik som S-warfarin. I en interaksjonsstudie med friske frivillige endret imidlertid ikke entakapon plasmanivåene av S-warfarin, mens AUC for R-warfarin økte gjennomsnittlig med 18 % (CI₉₀ 11-26 %). INR-verdiene økte gjennomsnittlig med 13 % (CI₉₀ 6-19 %). Det er derfor anbefalt kontroll av INR når behandling med Stalevo startes hos pasienter som behandles med warfarin.

Andre former for interaksjon: Levodopa konkurrerer med visse aminosyrer, og absorpsjonen av Stalevo kan derfor nedsettes hos noen pasienter på høyproteindiett.

Levodopa og entakapon kan danne chelater med jern i gastrointestinaltraktus. Stalevo og jernpreparater skal derfor tas med minst 2-3 timers mellomrom (se pkt. 4.8).

In vitro data: Entakapon bindes til bindingssete II på humant albumin, som også binder flere andre legemidler, inkludert diazepam og ibuprofen. Ifølge *in vitro*-studier skjer det ingen betydelig utskiftning ved terapeutiske konsentrasjoner av legemidlene. Per i dag er det derfor ikke noen indikasjon på slike interaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av kombinasjonen levodopa/karbidopa/entakapon hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet for hvert enkelt av virkestoffene (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Stalevo bør ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelene for moren oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming

Levodopa skilles ut i human morsmelk. Det er vist at amming hemmes ved bruk av levodopa. Karbidopa og entakapon ble utskilt i melk hos dyr, men det er ikke kjent om de skilles ut i human morsmelk. Sikkerheten av levodopa, karbidopa eller entakapon hos nyfødte er ikke kjent. Kvinner bør ikke amme når de behandles med Stalevo.

Fertilitet

Det er ikke observert noen bivirkninger på fertilitet i prekliniske studier ved bruk av entakapon, karbidopa eller levodopa alene. Fertilitetsstudier med dyr har ikke vært utført med kombinasjonen entakapon, levodopa og karbidopa.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Stalevo kan ha en stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Levodopa, karbidopa og entakapon kan sammen forårsake svimmelhet og symptomatisk ortostatisme. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner.

Pasienter som behandles med Stalevo og viser tegn til somnolens og/eller plutselige søvnepisoder må informeres om å unngå bilkjøring eller delta i aktiviteter hvor nedsatt årvåkenhet kan føre til risiko for

alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f.eks. betjene maskiner) inntil slike episoder opphører (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkninger med Stalevo er dyskinesier som forekommer hos ca. 19 % av pasientene, gastrointestinale symptomer inkludert kvalme og diaré som forekommer hos henholdsvis ca. 15 % og 12 % av pasientene, smerter i muskler, muskel-skjelett og bindevev som forekommer hos ca. 12 % av pasientene, og ufarlig rødbrun misfarging av urin (kromaturi) som forekommer hos ca. 10 % av pasientene. Alvorlige tilfeller av gastrointestinal blødning (mindre vanlige) og angioødem (sjeldne) har blitt observert i kliniske studier med Stalevo eller entakapon kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer. Alvorlig hepatitt med hovedsakelig kolestatiske trekk, rabdomyolyse og nevroleptisk malignt syndrom kan oppstå med Stalevo selv om ingen tilfeller har blitt sett i data fra kliniske studier.

b. Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger, oppført i tabell 1, har blitt samlet fra både 11 dobbeltblinde, kliniske studier med 3230 pasienter (1810 behandlet med Stalevo eller entakapon kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer og 1420 behandlet med placebo kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer eller kabergolin kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer) og fra data på kombinasjonen entakapon og levodopa/dekarboksylasehemmer innhentet etter markedsføring etter at entakapon kom på markedet.

Bivirkningene er rangert etter hyppighet med de mest hyppige først og etter følgende inndeling: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data, siden ingen sikre estimater kan trekkes ut fra kliniske eller epidemiologiske studier).

Tabell 1. Bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Anemi
Mindre vanlige: Trombocytopeni

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Vekttap*, redusert appetitt*

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Depresjon, hallusinasjoner, forvirring*, unormale drømmer*, angst, insomnia
Mindre vanlige: Psykoser, agitasjon*
Ikke kjent: Suicidal oppførsel

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Dyskinesier*
Vanlige: Forverring av Parkinsons sykdom (f.eks. bradykinesi), tremor, av-og-på fenomen, dystoni, mental svekkelse, (f. eks. svekket hukommelse, demens), søvnighet, svimmelhet*, hodepine
Ikke kjent: Nevroleptisk malignt syndrom*

Øyesykdommer

Vanlige: Sløret syn

Hjertesykdommer

Vanlige: Iskemiske hjertesykdommer bortsett fra myokardinfarkt (f.eks. angina pectoris)**,
uregelmessig hjerterytme
Mindre vanlige: Myokardinfarkt**

Karsykdommer

Vanlige: Ortostatisk hypotensjon, hypertensjon
Mindre vanlige: Gastrointestinal blødning

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Dyspné

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Diaré*, kvalme*
Vanlige: Konstipasjon*, oppkast*, dyspepsi, abdominalsmerter og -ubehag*, munntørret*
Mindre vanlige: Kolitt*, dysfagi

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Unormale leverfunksjonstester*
Ikke kjent: Hepatitt hovedsakelig med kolestatisk trekk (se pkt. 4.4)*

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Utslett*, hyperhidrose
Mindre vanlige: Misfarging av annet enn urin (f.eks. hud, negler, hår, svette)*
Sjeldne: Angionevrotisk ødem
Ikke kjent: Urtikaria*

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlig: Smerter i muskler, muskel-skjelett og bindevev*
Vanlige: Muskelkramper, leddsmerter
Ikke kjent: Rabdomyolyse*

Sykdommer i nyre- og urinveier

Svært vanlige: Kromaturi*
Vanlige: Urinveisinfeksjon
Mindre vanlige: Urinretensjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Brystsmerter, perifere ødemer, fall, ustø gange, asteni, utmattelse
Mindre vanlige: Dårlig allmenntilstand

*Bivirkninger som hovedsakelig er knyttet til entakapon eller forekommer hyppigere (ved frekvensdifferanse på minst 1 % i data fra kliniske studier) med entakapon enn levodopa/dekarboksylasehemmer alene. Se punkt c.

**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 ”end-of-dose”-fluktuasjoner.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger som hovedsakelig er knyttet til entakapon eller er hyppigere med entakapon enn med levodopa/dekarboksylasehemmer alene er merket med en stjerne i tabell 1, pkt. 4.8b. Noen av disse bivirkningene er relatert til den økte dopaminerge aktiviteten (f.eks. dyskinesi, kvalme og oppkast) og forekommer oftest i begynnelsen av behandlingen. Reduksjon av levodopadose reduserer alvorlighetsgraden og hyppigheten av disse dopaminerge reaksjoner. Noen få bivirkninger er kjent for å være direkte knyttet til virkestoffet entakapon inkludert diaré og rødbrun misfarging av urin. Entakapon kan i enkelte tilfeller også forårsake misfarging av f.eks. hud, negler, hår og svette. Andre

bivirkninger med stjerne i tabell 1, pkt. 4.8b er merket basert på at de enten forekommer hyppigere (ved frekvensforskjell på minst 1 %) i data fra kliniske studier med entakapon enn for levodopa/dekarboksylasehemmer alene eller at det er mottatt individuelle sikkerhetsrapporter etter at entakapon kom på markedet.

Kramper har vært sjeldent observert med levodopa/karbidopa, men det er imidlertid ikke funnet årsakssammenheng knyttet til behandling med levodopa/karbidopa.

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 som inneholder levodopa, inklusive Stalevo (se pkt. 4.4).

Entakapon har sammen med levodopa blitt assosiert til isolerte tilfeller av omfattende somnolens på dagtid og plutselig innsettende søvnepisoder.

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 høyeste daglige dose av levodopa og entakapon henholdsvis er 10 000 mg og 40 000 mg. Akutte symptomer og tegn ved overdosering inkluderer agitasjon, forvirring, koma, bradykardi, ventrikulær takykardi, Cheyne-Stokes respirasjon, misfarging av hud, tunge og øyets bindehinne samt kromaturi. Behandling av akutt overdose med Stalevo er den samme som ved akutt overdose med levodopa. Pyridoxin har imidlertid ingen effekt mot virkningene av Stalevo. Sykehusinnleggelse anbefales og generelle støttetiltak bør igangsettes med umiddelbar magetømming og gjentatte doser med medisinsk kull over tid. Dette kan spesielt øke eliminasjonen av entakapon ved å redusere absorpsjonen/reabsorpsjonen fra gastrointestinaltraktus. Tilstrekkelig respirasjon, sirkulasjon og nyrefunksjon bør overvåkes nøye og tilpassede støttetiltak benyttes. EKG-overvåking bør igangsettes, og pasienten bør følges nøye med hensyn på mulig utvikling av arytmier. Behandling med antiarytmika bør gis ved behov. Muligheten for at pasienten har tatt andre legemidler i tillegg til Stalevo bør tas med i vurderingen. Nyten av dialysebehandling ved overdosering er ikke kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, dopa og dopaderivater., ATC-kode: N04B A03

I henhold til rådende oppfatning er symptomer ved Parkinsons sykdom knyttet til mangel på dopamin i corpus striatum. Dopamin krysser ikke blod-hjerne-barrieren. Levodopa, forløper til dopamin, krysser blod-hjerne-barrieren og reduserer symptomene knyttet til sykdommen. Levodopa metaboliseres i stor grad perifert, og bare en liten del av gitt dose når derfor sentralnervesystemet når levodopa administreres uten hemmere av metabolske enzymer.

Karbidopa og benserazid er perifere dekarboksylasehemmere som reduserer den perifere metabolismen av levodopa til dopamin, og mer levodopa er derfor tilgjengelig for hjernen. Når dekarboksyleringen av levodopa reduseres ved samtidig administrering av en dekarboksylasehemmer, kan en lavere dose av levodopa benyttes, og forekomsten av bivirkninger, slik som kvalme, reduseres.

Ved å hemme dekarboksylase med en dekarboksylasehemmer blir katekol-O-metyltransferase (COMT) hovedmetabolismeveien for levodopa perifert og katalyserer omdannelsen av levodopa til 3-O-metyldopa (3-OMD), en potensielt skadelig metabolitt av levodopa. Entakapon er en reversibel, spesifikk og i hovedsak perifertvirkende COMT-hemmer beregnet for samtidig administrering med levodopa. Entakapon reduserer clearance av levodopa fra blodet og fører til økt areal under kurven (AUC) i den farmakokinetiske profilen av levodopa. Som et resultat av dette forsterkes og forlenges den kliniske responsen av hver levodopadose.

De terapeutiske effektene av Stalevo er vist i to fase III dobbeltblinde studier hvor 376 pasienter med Parkinsons sykdom med motoriske "end-of-dose"-fluktuasjoner ble behandlet med entakapon eller placebo med hver av dosene med levodopa/dekarboksylasehemmer. Daglig "on-tid" med eller uten entakapon ble registrert i dagbøker av pasientene. I den første studien økte entakapon gjennomsnittlig «on-tid» med 1 time og 20 minutter (CI_{95%} 45 minutter, 1 time 56 minutter) fra "baseline". Dette tilsvarer en økning på 8,3 % i andel av daglig "on-tid". Tilsvarende var reduksjon av daglig "off-tid" 24 % i entakapongruppen og 0 % i placebogruppen. I den andre studien økte gjennomsnittlig andel av daglig "on-tid" med 4,5 % (CI_{95%} 0,93 %, 7,97 %) fra "baseline". Dette kan overføres til en gjennomsnittlig økning i daglig "on-tid" på 35 minutter. Tilsvarende ble daglig "off-tid" redusert med 18 % med entakapon og 5 % med placebo. Effektene av Stalevo-tabletter er tilsvarende entakapon 200 mg tabletter administrert samtidig med markedsførte standard formulerte preparater med karbidopa/levodopa i tilsvarende doser, og disse resultatene kan derfor også anvendes for å beskrive effekten av Stalevo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Virkestoffenes generelle egenskaper

Absorpsjon/distribusjon: Det er betydelige inter- og intraindividuelle variasjoner med hensyn på absorpsjon av levodopa, karbidopa og entakapon. Både levodopa og entakapon absorberes og elimineres raskt. Karbidopa absorberes og elimineres noe mer langsomt enn levodopa. Biotilgjengeligheten for levodopa er 15-33 %, for karbidopa 40-70 % og for entakapon 35 % etter en peroral dose på 200 mg, når disse gis hver for seg, uten de to andre virkestoffene. Måltider som inneholder mye store nøytrale aminosyrer kan forsinke og redusere absorpsjonen av levodopa. Absorpsjonen av entakapon påvirkes ikke i betydelig grad av mat. Distribusjonsvolumene for både levodopa (Vd 0,36-1,6 liter/kg) og entakapon (Vd_{ss} 0,27 liter/kg) er relativt små, og for karbidopa er det ingen tilgjengelige data.

Levodopa er bare i liten grad, ca. 10-30 %, bundet til plasmaproteiner, karbidopa er bundet ca. 36 %, mens entakapon i høy grad er bundet til plasmaproteiner (ca. 98 %), i hovedsak til serumalbumin. Ved terapeutiske konsentrasjoner erstatter ikke entakapon andre sterkt bundne legemidler (f.eks. warfarin, salisylsyre, fenybutazon eller diazepam), og erstattes heller ikke i særlig grad av noen av disse legemidlene ved terapeutiske eller høyere konsentrasjoner.

Biotransformasjon og eliminasjon: Levodopa metaboliseres i stor grad til forskjellige metabolitter, der dekarboksylering ved dopadekarboksylase (DDC) og O-metylering ved katekol-O-metyltransferase (COMT) er de viktigste metabolismeveiene.

Karbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter som skilles ut i urinen som glukuronider og ikke-konjugerte komponenter. Uforandret karbidopa utgjør 30 % av det som totalt skilles ut i urinen.

Entakapon metaboliseres nesten fullstendig før utskillelse via urinen (10-20 %) og via galle og fæces (80-90 %). Hovedmetabolismeveien er glukuronidering av entakapon og dens aktive metabolitt, cis-isomeren, som utgjør ca. 5 % av total plasmamengde.

Total clearance for levodopa ligger i området 0,55-1,38 liter/kg/time og for entakapon i området 0,70 liter/kg/time. Halveringstiden ved eliminasjon (t_{1/2}) er 0,6-1,3 timer for levodopa, 2-3 timer for karbidopa og 0,4-0,7 timer for entakapon når de er administrert hver for seg.

Pga. kort halveringstid ved eliminasjon oppstår det ingen reell akkumulering av levodopa eller entakapon ved gjentatt administrering.

Data fra *in vitro*-studier med humane levermikrosomale preparater indikerer at entakapon hemmer cytokrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entakapon viste lite eller ingen hemming av andre typer P450 isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A OG CYP2C19), se pkt. 4.5.

Egenskaper hos pasienter

Eldre personer: Absorpsjonen av levodopa, administrert uten karbidopa og entakapon, er større og elimineringen saktere hos eldre personer enn hos yngre personer. Imidlertid er absorpsjonen av levodopa lik for eldre personer og yngre personer når karbidopa kombineres med levodopa, men AUC er fremdeles 1,5 ganger større hos eldre personer pga. redusert dekarboksylasehemmer-aktivitet og lavere clearance ved høyere alder. Det er ingen signifikant forskjell i AUC for karbidopa eller entakapon mellom yngre (45-64 år) og eldre personer (65-75 år).

Kjønn: Biotilgjengeligheten av levodopa er signifikant høyere hos kvinner enn hos menn. I farmakokinetiske studier med Stalevo var biotilgjengeligheten av levodopa høyere for kvinner enn for menn, hovedsakelig pga. forskjellen i kroppsvekt, mens det var ingen kjønnsforskjeller med karbidopa og entakapon.

Nedsatt leverfunksjon: Metabolismen av entakapon er redusert hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon ("Child-Pugh" klasse A og B), og dette fører til økt plasmakonsentrasjon av entakapon både i absorpsjons- og eliminasjonsfasene (se punktene 4.2 og 4.3). Der er ikke rapportert spesielle farmakokinetikkstudier av karbidopa og levodopa hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men det er imidlertid anbefalt å administrere Stalevo med forsiktighet til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon: Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken til entakapon. Det er ikke rapportert spesielle farmakokinetikkstudier på levodopa og karbidopa i pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Et lengre doseringsintervall med Stalevo bør imidlertid vurderes for pasienter som gjennomgår dialysebehandling (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for levodopa, karbidopa og entakapon utprøvd alene eller i kombinasjon indikerer ingen spesiell fare for menneske basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering av entakapon ble det observert anemi, som mest sannsynlig oppsto pga. entakapons egenskaper for chelatbinding med jern. Med hensyn på reproduksjonstoksitet for entakapon ble det observert redusert fostervekt og en svakt forsinket benutvikling hos kaniner som ble eksponert for systemiske nivåer i det terapeutiske området. Både levodopa og kombinasjoner av karbidopa og levodopa har forårsaket viscerale og skjelettdeformasjoner i kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Mannitol (E 421)
Povidon K 30 (E 1201)

Filmdrasjering:

Glyserol 85 % (E 422)

Hypromellose

Magnesiumstearat

Polysorbat 80

Rødt jernoksid (E 172)

Sukrose

Titandioksid (E 171)

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)

HDPE-flaske med et barnesikret PP-lokk.

Pakningsstørrelser:

10, 30, 100, 130 og 175 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/03/260/029-033

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. oktober 2003

Dato for siste fornyelse: 17. oktober 2008

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 150 mg levodopa, 37,5 mg karbidopa og 200 mg entakapon.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 1,9 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Brunrøde eller grårøde, avlange, elipseformede filmdrasjerte tabletter uten delestrek merket med "LCE 150" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Stalevo er indisert for behandling av voksne pasienter med Parkinsons sykdom og motoriske "end-of-dose"-fluktuasjoner som ikke er stabilisert ved behandling med levodopa/dekarboksylasehemmer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Optimal daglig dose må bestemmes ved grundig titrering av levodopa hos hver enkelt pasient. Den daglige dosen bør fortrinnsvis optimaliseres ved å bruke en av de syv tilgjengelige tablettstyrkene (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).

Pasientene bør instrueres i å ta kun én Stalevo-tablett ved hver dosering. Pasienter som bruker mindre enn 70-100 mg karbidopa daglig opplever oftere kvalme og oppkast. Da det er begrenset erfaring med totale døgndoser høyere enn 200 mg karbidopa, er anbefalt maksimal daglig dose av entakapon 2000 mg, og maksimal dose for Stalevo-styrkene 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 og 150 mg/37,5 mg/200 mg er 10 tabletter per dag. Ti tabletter av Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg tilsvarer 375 mg karbidopa per dag. I henhold til denne daglige karbidopadosen, er anbefalt maksimal daglig dose av Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg 8 tabletter per dag og av Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg 7 tabletter per dag.

Stalevo skal vanligvis brukes av pasienter som er under behandling med tilsvarende doser av levodopa/dekarboksylasehemmer og entakapon i standard formuleringer.

Overføring av pasienter som står på levodopa/dekarboksylasehemmer (karbidopa eller benserazid)-preparater og entakapon-tabletter til Stalevo

a. Pasienter som blir behandlet med entakapon og standard formulering levodopa/karbidopa i doser tilsvarende tablettstyrkene til Stalevo, kan overføres direkte til tilsvarende Stalevo-tabletter.

For eksempel kan en pasient som bruker én tablett av styrken 150 mg/37,5 mg levodopa/karbidopa og én tablett entakapon 200 mg fire ganger daglig ta én 150 mg/37,5 mg/200 mg Stalevo-tablett fire ganger daglig isteden for de vanlige levodopa/karbidopa- og entakapondosene.

b. Ved initiering av Stalevo-behandling hos pasienter som allerede blir behandlet med entakapon- og levodopa/karbidopadoser som ikke tilsvarer Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg (eller 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 175 mg/43,75 mg/200 mg eller 200 mg/50 mg/200 mg)-tabletter, bør dosering med Stalevo titreres nøye for optimal klinisk respons. Ved initiering bør Stalevo justeres slik at dosen så nært som mulig tilsvarer den totale daglige dosen av levodopa som allerede er i bruk.

c. Ved initiering av Stalevo hos pasienter som allerede blir behandlet med entakapon og levodopa/benserazid i en standard formulering, bør behandlingen med levodopa/benserazid stoppes kvelden før og behandling med Stalevo bør startes morgenen etter. Startdose av Stalevo bør tilføre enten den samme mengden levodopa eller litt (5-10 %) mer.

Hvordan overføre pasienter som ikke behandles med entakapon til Stalevo

Det kan vurderes å gi Stalevo i doser som tilsvarer nåværende behandling hos noen pasienter med Parkinsons sykdom og motoriske ”end-of-dose”-fluktuasjoner som ikke er stabilisert på eksisterende behandling med standard formulering levodopa/dekarboksylasehemmer. En direkte overføring fra levodopa/dekarboksylasehemmer er imidlertid ikke anbefalt for pasienter med dyskinesier eller for de som har daglig levodopadose over 800 mg. Hos slike pasienter er det anbefalt å introdusere entakaponbehandling som en separat behandling (entakapon-tabletter) og justere levodopadosen ved behov, før man fortsetter med behandling med Stalevo.

Entakapon forsterker effekten av levodopa. Det kan derfor være nødvendig å redusere levodopadosen med 10-30 % i løpet av de første dagene eller ukene etter behandlingsstart med Stalevo, spesielt hos pasienter med dyskinesi. Den daglige dosen med levodopa kan reduseres ved å øke doseintervallene og/eller ved å redusere levodopamengden per dose, avhengig av pasientens kliniske tilstand.

Justering av dosen under behandling

Når det er behov for mer levodopa, skal en økning av doseringshyppighet og/eller bruk av en annen styrke av Stalevo vurderes innenfor doseringsanbefalingene.

Når det er behov for mindre levodopa, skal den totale daglige dosen av Stalevo reduseres enten ved å redusere doseringshyppigheten (lengre intervaller mellom hver dose), eller ved å redusere styrken på Stalevo ved hver dosering.

Dersom andre levodopapreparater brukes samtidig med Stalevo-tabletter, bør de maksimale doseringsanbefalingene følges.

Seponering av Stalevo-behandling: Dersom behandling med Stalevo (levodopa/karbidopa/entakapon) opphører og pasienten overføres til behandling med levodopa/dekarboksylasehemmer uten entakapon, er det nødvendig å justere doseringen av annen antiparkinson-behandling, spesielt levodopa, for å oppnå tilstrekkelig kontroll av parkinsonsymptomer.

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

Eldre personer: Det kreves ingen dosejustering av Stalevo hos eldre personer.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Det anbefales at Stalevo skal administreres med forsiktighet til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 5.2). For alvorlig nedsatt leverfunksjon se pkt. 4.3.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken av entakapon. Det foreligger ingen spesielle studier på farmakokinetikk av levodopa og karbidopa hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Behandling med Stalevo bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkludert de som får dialysebehandling (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Hver tablett skal tas oralt med eller uten mat (se pkt. 5.2). Én tablett inneholder én behandlingsdose og tablettene skal kun administreres som hele tabletter.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Trangginklet glaukom.
- Feokromocytom.
- Samtidig administrering av Stalevo og ikke-selektive monoaminoksidase (MAO-A og MAO-B)-hemmere (f.eks. fenelzin, tranlycypromin).
- Samtidig administrering av en selektiv MAO-A-hemmer og en selektiv MAO-B-hemmer (se pkt. 4.5).
- Tidligere forekomst av neuroleptisk malignt syndrom (NMS) og/eller ikke-traumatisk rabdomyolyse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- Stalevo anbefales ikke for behandling av legemiddelinduserte ekstrapyramidale reaksjoner.
- Stalevo bør administreres med forsiktighet til pasienter med iskemisk hjertesykdom, alvorlig kardiovaskulær eller pulmonær sykdom, bronkialastma, nyre- eller endokrine sykdommer, tidligere ulcus pepticum eller kramper.
- Hos pasienter som har hatt hjerteinfarkt og som har gjenværende atrielle nodale eller ventrikulære arytmier bør hjertefunksjonen overvåkes ekstra nøye i løpet av perioden hvor initial dosejustering foretas.
- Alle pasienter som behandles med Stalevo bør overvåkes nøye med hensyn på utvikling av mentale endringer, depresjon med suicidale tendenser og annen alvorlig asosial adferd. Pasienter med tidligere eller eksisterende psykoser bør behandles med forsiktighet.
- Samtidig administrering av antipsykotiske legemidler med dopaminreseptor-blokkerende egenskaper, spesielt D₂-reseptor antagonist bør utføres med forsiktighet, og pasienten bør følges nøye om antiparkinson-effekten skulle avta eller parkinsonsymptomer forverres.
- Pasienter med kronisk åpenvinklet glaukom kan med forsiktighet behandles med Stalevo dersom det intraokulære trykket er godt kontrollert og pasienten overvåkes nøye med hensyn på endringer i intraokulært trykk.
- Stalevo kan indusere ortostatisk hypotensjon. Stalevo bør derfor gis med forsiktighet til pasienter som bruker andre legemidler som kan forårsake ortostatisk hypotensjon.
- Entakapon har sammen med levodopa blitt forbundet med somnolens og plutselige innsettende søvnepisoder hos pasienter med Parkinsons sykdom, og det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner (se pkt. 4.7).
- I kliniske studier var dopaminerge bivirkninger, for eksempel dyskinesier, mer vanlige hos pasienter som ble behandlet med entakapon og dopaminagonister (slik som bromokriptin), selegilin eller amantadin, sammenlignet med de som fikk placebo i kombinasjon med de samme stoffene. Det kan være nødvendig å justere dosene av andre antiparkinsonmidler når behandling med Stalevo settes i gang hos en pasient som ikke allerede behandles med entakapon.
- Rabdomyolyse sekundært til alvorlige dyskinesier eller neuroleptisk malignt syndrom (NMS) er observert sjeldent hos pasienter med Parkinsons sykdom. Enhver plutselig dosereduksjon eller seponering av levodopa bør derfor følges nøye, spesielt hos pasienter som også bruker neuroleptika. NMS, inkludert rabdomyolyse og hypertermi, karakteriseres ved motoriske symptomer (stivhet, myoklonus, tremor), endring av mental tilstand (f.eks. agitasjon, forvirring, koma), hypertermi, autonom dysfunksjon (takykardi, labilt blodtrykk) og forhøyet serum

kreatinfosfokinase. I enkelte tilfeller vil kun noen av disse symptomene og/eller funnene være tilstede. En tidlig diagnose er viktig for riktig håndtering av NMS. Et syndrom som ligner neuroleptisk malignt syndrom, inkludert muskelstivhet, forhøyet kroppstemperatur, mentale endringer og økt serum kreatinfosfokinase har vært rapportert ved rask seponering av antiparkinsonmidler. Verken NMS eller rhabdomyolyse har blitt rapportert i forbindelse med entakaponbehandling i kliniske utprøvinger hvor entakapon ble raskt seponert. Etter at entakapon kom på markedet er det rapportert isolerte tilfeller av NMS, spesielt etter plutselig dosereduksjon eller seponering av entakapon og andre samtidig administrerte dopaminerge legemidler. Når det anses nødvendig skal erstatning av Stalevo med levodopa og dekarboksylasehemmer uten entakapon eller annen dopaminerg behandling foregå langsamt og økning av levodopadosen kan være nødvendig.

- Dersom det er behov for generell anestesi kan behandlingen med Stalevo fortsette så lenge pasienten får lov til å innta væske og perorale legemidler. Dersom behandlingen må stoppes midlertidig, kan behandling med Stalevo gjenopptas så snart perorale legemidler kan tas med samme daglige dose som tidligere.
- Det anbefales jevnlig vurdering av hepatisk-, hematopoietisk-, kardiovaskulær- og renal funksjon i løpet av forlenget behandling med Stalevo.
- 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, tvangsforgbruk -eller kjøp, overspising og tvangsspising kan oppstå hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger som inneholder levodopa, inklusive Stalevo. 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.
- Levodopa/karbidopa kan gi falske positive svar ved bruk av testpinne for testing av ketoner i urinen, og denne reaksjonen endres ikke ved koking av urinprøven. Bruk av glukose oksidase metoder kan gi falske negative svar på glukosider.
- Stalevo inneholder sukrose, og pasienter med sjeldne arvelige lidelser som fruktoseintoleranse, glukose-galaktose-malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antiparkinsonmidler: Det har til nå ikke vært noen indikasjoner på interaksjoner som kan utelukke eksisterende bruk av standard antiparkinsonmidler sammen med Stalevo-behandling. Høye doser av entakapon kan påvirke absorpsjonen av karbidopa. Ingen interaksjoner med karbidopa har imidlertid blitt observert med det anbefalte doseringsskjemaet (200 mg entakapon inntil 10 ganger daglig). Det ble ikke observert interaksjoner mellom entakapon og selegilin i studier med gjentatt dosering hos pasienter med Parkinsons sykdom som ble behandlet med levodopa/dekarboksylasehemmer. Daglig dose av selegilin bør ikke overstige 10 mg ved samtidig bruk med Stalevo.

Det bør utvises forsiktighet når følgende legemidler administreres samtidig med levodopa.

Antihypertensiva: Symptomatisk postural hypotensjon kan oppstå når pasienter som allerede bruker antihypertensiva får levodopa i tillegg. Dosejustering av antihypertensivt legemiddel kan være nødvendig.

Antidepressiva: Reaksjoner, inkludert hypertensjon og dyskinesier, har i sjeldne tilfeller vært rapportert ved samtidig bruk av trisykliske antidepressiva og levodopa/karbidopa. Interaksjoner mellom entakapon og imipramin og mellom entakapon og moklobemid har blitt undersøkt i

enkeltdosestudier hos friske frivillige. Det ble ikke observert noen farmakodynamiske interaksjoner. Et stort antall Parkinson-pasienter har blitt behandlet med kombinasjonen levodopa, karbidopa og entakapon med flere andre legemidler, bl.a. MAO-A-hemmere, trisykliske antidepressiva, noradrenalin-reopptakshemmere slik som desipramin, maprotilin og venlafaxin og legemidler som metaboliseres via COMT (f.eks. katekollignenede forbindelser, paroksetin). Det har ikke blitt observert noen farmakodynamiske interaksjoner. Det skal imidlertid utvises forsiktighet når disse legemidlene brukes samtidig med Stalevo (se punktene 4.3 og 4.4).

Andre legemidler: Dopaminreseptorantagonister (f.eks. noen antipsykotika og antiemetika), fenytoin og papaverin kan redusere levodopas terapeutiske effekt. Pasienter som bruker disse legemidlene samtidig med Stalevo bør overvåkes nøye med hensyn på tap av terapeutisk respons.

Pga. entakapons affinitet til cytokrom P450 2C9 *in vitro* (se pkt. 5.2), kan Stalevo interferere med virkestoffer der metabolismen er avhengig av dette isoenzymet, slik som S-warfarin. I en interaksjonsstudie med friske frivillige endret imidlertid ikke entakapon plasmanivåene av S-warfarin, mens AUC for R-warfarin økte gjennomsnittlig med 18 % (CI₉₀ 11-26 %). INR-verdiene økte gjennomsnittlig med 13 % (CI₉₀ 6-19 %). Det er derfor anbefalt kontroll av INR når behandling med Stalevo startes hos pasienter som behandles med warfarin.

Andre former for interaksjon: Levodopa konkurrerer med visse aminosyrer, og absorpsjonen av Stalevo kan derfor nedsettes hos noen pasienter på høyproteindiett.

Levodopa og entakapon kan danne chelater med jern i gastrointestinaltraktus. Stalevo og jernpreparater skal derfor tas med minst 2-3 timers mellomrom (se pkt. 4.8).

In vitro data: Entakapon bindes til bindingssete II på humant albumin, som også binder flere andre legemidler, inkludert diazepam og ibuprofen. Ifølge *in vitro*-studier skjer det ingen betydelig utskiftning ved terapeutiske konsentrasjoner av legemidlene. Per i dag er det derfor ikke noen indikasjon på slike interaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av kombinasjonen levodopa/karbidopa/entakapon hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet for hvert enkelt av virkestoffene (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Stalevo bør ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelene for moren oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming

Levodopa skilles ut i human morsmelk. Det er vist at amming hemmes ved bruk av levodopa. Karbidopa og entakapon ble utskilt i melk hos dyr, men det er ikke kjent om de skilles ut i human morsmelk. Sikkerheten av levodopa, karbidopa eller entakapon hos nyfødte er ikke kjent. Kvinner bør ikke amme når de behandles med Stalevo.

Fertilitet

Det er ikke observert noen bivirkninger på fertilitet i prekliniske studier ved bruk av entakapon, karbidopa eller levodopa alene. Fertilitetsstudier med dyr har ikke vært utført med kombinasjonen entakapon, levodopa og karbidopa.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Stalevo kan ha en stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Levodopa, karbidopa og entakapon kan sammen forårsake svimmelhet og symptomatisk ortostatisme. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner.

Pasienter som behandles med Stalevo og viser tegn til somnolens og/eller plutselige søvnepisoder må informeres om å unngå bilkjøring eller delta i aktiviteter hvor nedsatt årvåkenhet kan føre til risiko for

alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f.eks. betjene maskiner) inntil slike episoder opphører (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkninger med Stalevo er dyskinesier som forekommer hos ca. 19 % av pasientene, gastrointestinale symptomer inkludert kvalme og diaré som forekommer hos henholdsvis ca. 15 % og 12 % av pasientene, smerter i muskler, muskel-skjelett og bindevev som forekommer hos ca. 12 % av pasientene, og ufarlig rødbrun misfarging av urin (kromaturi) som forekommer hos ca. 10 % av pasientene. Alvorlige tilfeller av gastrointestinal blødning (mindre vanlige) og angioødem (sjeldne) har blitt observert i kliniske studier med Stalevo eller entakapon kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer. Alvorlig hepatitt med hovedsakelig kolestatisk trekk, rabdomyolyse og nevroleptisk malignt syndrom kan oppstå med Stalevo selv om ingen tilfeller har blitt sett i data fra kliniske studier.

b. Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger, oppført i tabell 1, har blitt samlet fra både 11 dobbeltblinde, kliniske studier med 3230 pasienter (1810 behandlet med Stalevo eller entakapon kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer og 1420 behandlet med placebo kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer eller kabergolin kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer) og fra data på kombinasjonen entakapon og levodopa/dekarboksylasehemmer innhentet etter markedsføring etter at entakapon kom på markedet.

Bivirkningene er rangert etter hyppighet med de mest hyppige først og etter følgende inndeling: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data, siden ingen sikre estimater kan trekkes ut fra kliniske eller epidemiologiske studier).

Tabell 1. Bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Anemi
Mindre vanlige: Trombocytopeni

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Vekttap*, redusert appetitt*

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Depresjon, hallusinasjoner, forvirring*, unormale drømmer*, angst, insomnia
Mindre vanlige: Psykoser, agitasjon*
Ikke kjent: Suicidal oppførsel

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Dyskinesier*
Vanlige: Forverring av Parkinsons sykdom (f.eks. bradykinesi), tremor, av-og-på fenomen, dystoni, mental svekkelse, (f. eks. svekket hukommelse, demens), søvnighet, svimmelhet*, hodepine
Ikke kjent: Nevroleptisk malignt syndrom*

Øyesykdommer

Vanlige: Sløret syn

Hjertesykdommer

Vanlige: Iskemiske hjertesykdommer bortsett fra myokardinfarkt (f.eks. angina pectoris)**,
uregelmessig hjerterytme
Mindre vanlige: Myokardinfarkt**

Karsykdommer

Vanlige: Ortostatisk hypotensjon, hypertensjon
Mindre vanlige: Gastrointestinal blødning

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Dyspné

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Diaré*, kvalme*
Vanlige: Konstipasjon*, oppkast*, dyspepsi, abdominalsmerter og -ubehag*, munntørret*
Mindre vanlige: Kolitt*, dysfagi

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Unormale leverfunksjonstester*
Ikke kjent: Hepatitt hovedsakelig med kolestatisk trekk (se pkt. 4.4)*

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Utslett*, hyperhidrose
Mindre vanlige: Misfarging av annet enn urin (f.eks. hud, negler, hår, svette)*
Sjeldne: Angionevrotisk ødem
Ikke kjent: Urtikaria*

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlig: Smerter i muskler, muskel-skjelett og bindevev*
Vanlige: Muskelkramper, leddsmerter
Ikke kjent: Rabdomyolyse*

Sykdommer i nyre- og urinveier

Svært vanlige: Kromaturi*
Vanlige: Urinveisinfeksjon
Mindre vanlige: Urinretensjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Brystsmerter, perifere ødemer, fall, ustø gange, asteni, utmattelse
Mindre vanlige: Dårlig allmenntilstand

*Bivirkninger som hovedsakelig er knyttet til entakapon eller forekommer hyppigere (ved frekvensdifferanse på minst 1 % i data fra kliniske studier) med entakapon enn levodopa/dekarboksylasehemmer alene. Se punkt c.

**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 ”end-of-dose”-fluktuasjoner.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger som hovedsakelig er knyttet til entakapon eller er hyppigere med entakapon enn med levodopa/dekarboksylasehemmer alene er merket med en stjerne i tabell 1, pkt. 4.8b. Noen av disse bivirkningene er relatert til den økte dopaminerge aktiviteten (f.eks. dyskinesi, kvalme og oppkast) og forekommer oftest i begynnelsen av behandlingen. Reduksjon av levodopadose reduserer alvorlighetsgraden og hyppigheten av disse dopaminerge reaksjoner. Noen få bivirkninger er kjent for å være direkte knyttet til virkestoffet entakapon inkludert diaré og rødbrun misfarging av urin. Entakapon kan i enkelte tilfeller også forårsake misfarging av f.eks. hud, negler, hår og svette. Andre

bivirkninger med stjerne i tabell 1, pkt. 4.8b er merket basert på at de enten forekommer hyppigere (ved frekvensforskjell på minst 1 %) i data fra kliniske studier med entakapon enn for levodopa/dekarboksylasehemmer alene eller at det er mottatt individuelle sikkerhetsrapporter etter at entakapon kom på markedet.

Kramper har vært sjeldent observert med levodopa/karbidopa, men det er imidlertid ikke funnet årsakssammenheng knyttet til behandling med levodopa/karbidopa.

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 som inneholder levodopa, inklusive Stalevo (se pkt. 4.4).

Entakapon har sammen med levodopa blitt assosiert til isolerte tilfeller av omfattende somnolens på dagtid og plutselig innsettende søvnepisoder.

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 høyeste daglige dose av levodopa og entakapon henholdsvis er 10 000 mg og 40 000 mg. Akutte symptomer og tegn ved overdosering inkluderer agitasjon, forvirring, koma, bradykardi, ventrikulær takykardi, Cheyne-Stokes respirasjon, misfarging av hud, tunge og øyets bindehinne samt kromaturi. Behandling av akutt overdose med Stalevo er den samme som ved akutt overdose med levodopa. Pyridoxin har imidlertid ingen effekt mot virkningene av Stalevo. Sykehusinnleggelse anbefales og generelle støttetiltak bør igangsettes med umiddelbar magetømming og gjentatte doser med medisinsk kull over tid. Dette kan spesielt øke eliminasjonen av entakapon ved å redusere absorpsjonen/reabsorpsjonen fra gastrointestinaltraktus. Tilstrekkelig respirasjon, sirkulasjon og nyrefunksjon bør overvåkes nøye og tilpassede støttetiltak benyttes. EKG-overvåking bør igangsettes, og pasienten bør følges nøye med hensyn på mulig utvikling av arytmier. Behandling med antiarytmika bør gis ved behov. Muligheten for at pasienten har tatt andre legemidler i tillegg til Stalevo bør tas med i vurderingen. Nyten av dialysebehandling ved overdosering er ikke kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, dopa og dopaderivater, ATC-kode: N04B A03

I henhold til rådende oppfatning er symptomer ved Parkinsons sykdom knyttet til mangel på dopamin i corpus striatum. Dopamin krysser ikke blod-hjerne-barrieren. Levodopa, forløper til dopamin, krysser blod-hjerne-barrieren og reduserer symptomene knyttet til sykdommen. Levodopa metaboliseres i stor grad perifert, og bare en liten del av gitt dose når derfor sentralnervesystemet når levodopa administreres uten hemmere av metabolske enzymer.

Karbidopa og benserazid er perifere dekarboksylasehemmere som reduserer den perifere metabolismen av levodopa til dopamin, og mer levodopa er derfor tilgjengelig for hjernen. Når dekarboksyleringen av levodopa reduseres ved samtidig administrering av en dekarboksylasehemmer, kan en lavere dose av levodopa benyttes, og forekomsten av bivirkninger, slik som kvalme, reduseres.

Ved å hemme dekarboksylase med en dekarboksylasehemmer blir katekol-O-metyltransferase (COMT) hovedmetabolismeveien for levodopa perifert og katalyserer omdannelsen av levodopa til 3-O-metyldopa (3-OMD), en potensielt skadelig metabolitt av levodopa. Entakapon er en reversibel, spesifikk og i hovedsak perifertvirkende COMT-hemmer beregnet for samtidig administrering med levodopa. Entakapon reduserer clearance av levodopa fra blodet og fører til økt areal under kurven (AUC) i den farmakokinetiske profilen av levodopa. Som et resultat av dette forsterkes og forlenges den kliniske responsen av hver levodopadose.

De terapeutiske effektene av Stalevo er vist i to fase III dobbeltblinde studier hvor 376 pasienter med Parkinsons sykdom med motoriske "end-of-dose"-fluktuasjoner ble behandlet med entakapon eller placebo med hver av dosene med levodopa/dekarboksylasehemmer. Daglig "on-tid" med eller uten entakapon ble registrert i dagbøker av pasientene. I den første studien økte entakapon gjennomsnittlig «on-tid» med 1 time og 20 minutter (CI_{95%} 45 minutter, 1 time 56 minutter) fra "baseline". Dette tilsvarer en økning på 8,3 % i andel av daglig "on-tid". Tilsvarende var reduksjon av daglig "off-tid" 24 % i entakapongruppen og 0 % i placebogruppen. I den andre studien økte gjennomsnittlig andel av daglig "on-tid" med 4,5 % (CI_{95%} 0,93 %, 7,97 %) fra "baseline". Dette kan overføres til en gjennomsnittlig økning i daglig "on-tid" på 35 minutter. Tilsvarende ble daglig "off-tid" redusert med 18 % med entakapon og 5 % med placebo. Effektene av Stalevo-tabletter er tilsvarende entakapon 200 mg tabletter administrert samtidig med markedsførte standard formulerte preparater med karbidopa/levodopa i tilsvarende doser, og disse resultatene kan derfor også anvendes for å beskrive effekten av Stalevo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Virkestoffenes generelle egenskaper

Absorpsjon/distribusjon: Det er betydelige inter- og intraindividuelle variasjoner med hensyn på absorpsjon av levodopa, karbidopa og entakapon. Både levodopa og entakapon absorberes og elimineres raskt. Karbidopa absorberes og elimineres noe mer langsomt enn levodopa. Biotilgjengeligheten for levodopa er 15-33 %, for karbidopa 40-70 % og for entakapon 35 % etter en peroral dose på 200 mg, når disse gis hver for seg, uten de to andre virkestoffene. Måltider som inneholder mye store nøytrale aminosyrer kan forsinke og redusere absorpsjonen av levodopa. Absorpsjonen av entakapon påvirkes ikke i betydelig grad av mat. Distribusjonsvolumene for både levodopa (Vd 0,36-1,6 liter/kg) og entakapon (Vd_{ss} 0,27 liter/kg) er relativt små, og for karbidopa er det ingen tilgjengelige data.

Levodopa er bare i liten grad, ca. 10-30 %, bundet til plasmaproteiner, karbidopa er bundet ca. 36 %, mens entakapon i høy grad er bundet til plasmaproteiner (ca. 98 %), i hovedsak til serumalbumin. Ved terapeutiske konsentrasjoner erstatter ikke entakapon andre sterkt bundne legemidler (f.eks. warfarin, salisylsyre, fenybutazon eller diazepam), og erstattes heller ikke i særlig grad av noen av disse legemidlene ved terapeutiske eller høyere konsentrasjoner.

Biotransformasjon og eliminasjon: Levodopa metaboliseres i stor grad til forskjellige metabolitter, der dekarboksylering ved dopadekarboksylase (DDC) og O-metylering ved katekol-O-metyltransferase (COMT) er de viktigste metabolismeveiene.

Karbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter som skilles ut i urinen som glukuronider og ikke-konjugerte komponenter. Uforandret karbidopa utgjør 30 % av det som totalt skilles ut i urinen.

Entakapon metaboliseres nesten fullstendig før utskillelse via urinen (10-20 %) og via galle og fæces (80-90 %). Hovedmetabolismeveien er glukuronidering av entakapon og dens aktive metabolitt, cis-isomeren, som utgjør ca. 5 % av total plasmamengde.

Total clearance for levodopa ligger i området 0,55-1,38 liter/kg/time og for entakapon i området 0,70 liter/kg/time. Halveringstiden ved eliminasjon (t_{1/2}) er 0,6-1,3 timer for levodopa, 2-3 timer for karbidopa og 0,4-0,7 timer for entakapon når de er administrert hver for seg.

Pga. kort halveringstid ved eliminasjon oppstår det ingen reell akkumulering av levodopa eller entakapon ved gjentatt administrering.

Data fra *in vitro*-studier med humane levermikrosomale preparater indikerer at entakapon hemmer cytokrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entakapon viste lite eller ingen hemming av andre typer P450 isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A OG CYP2C19), se pkt. 4.5.

Egenskaper hos pasienter

Eldre personer: Absorpsjonen av levodopa, administrert uten karbidopa og entakapon, er større og elimineringen saktere hos eldre personer enn hos yngre personer. Imidlertid er absorpsjonen av levodopa lik for eldre personer og yngre personer når karbidopa kombineres med levodopa, men AUC er fremdeles 1,5 ganger større hos eldre personer pga. redusert dekarboksylasehemmer-aktivitet og lavere clearance ved høyere alder. Det er ingen signifikant forskjell i AUC for karbidopa eller entakapon mellom yngre (45-64 år) og eldre personer (65-75 år).

Kjønn: Biotilgjengeligheten av levodopa er signifikant høyere hos kvinner enn hos menn. I farmakokinetiske studier med Stalevo var biotilgjengeligheten av levodopa høyere for kvinner enn for menn, hovedsakelig pga. forskjellen i kroppsvekt, mens det var ingen kjønnsforskjeller med karbidopa og entakapon.

Nedsatt leverfunksjon: Metabolismen av entakapon er redusert hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon ("Child-Pugh" klasse A og B), og dette fører til økt plasmakonsentrasjon av entakapon både i absorpsjons- og eliminasjonsfasene (se punktene 4.2 og 4.3). Der er ikke rapportert spesielle farmakokinetikkstudier av karbidopa og levodopa hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men det er imidlertid anbefalt å administrere Stalevo med forsiktighet til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon: Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken til entakapon. Det er ikke rapportert spesielle farmakokinetikkstudier på levodopa og karbidopa i pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Et lengre doseringsintervall med Stalevo bør imidlertid vurderes for pasienter som gjennomgår dialysebehandling (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for levodopa, karbidopa og entakapon utprøvd alene eller i kombinasjon indikerer ingen spesiell fare for menneske basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering av entakapon ble det observert anemi, som mest sannsynlig oppsto pga. entakapons egenskaper for chelatbinding med jern. Med hensyn på reproduksjonstoksitet for entakapon ble det observert redusert fostervekt og en svakt forsinket benutvikling hos kaniner som ble eksponert for systemiske nivåer i det terapeutiske området. Både levodopa og kombinasjoner av karbidopa og levodopa har forårsaket viscerale og skjelettdeformasjoner i kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Mannitol (E 421)
Povidon K 30 (E 1201)

Filmdrasjering:

Glyserol 85 % (E 422)

Hypromellose

Magnesiumstearat

Polysorbat 80

Rødt jernoksid (E 172)

Sukrose

Titandioksid (E 171)

Gult jernoksid (E 172)

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)

HDPE-flaske med et barnesikret PP-lokk.

Pakningsstørrelser:

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/03/260/009-012

EU/1/03/260/015

EU/1/03/260/018

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. oktober 2003

Dato for siste fornyelse: 17. oktober 2008

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 175 mg levodopa, 43,75 mg karbidopa og 200 mg entakapon.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 1,89 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Lyst brunrøde, ovale filmdrasjerte tabletter merket med "LCE 175" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Stalevo er indisert for behandling av voksne pasienter med Parkinsons sykdom og motoriske "end-of-dose"-fluktasjoner som ikke er stabilisert ved behandling med levodopa/dekarboksylasehemmer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Optimal daglig dose må bestemmes ved grundig titrering av levodopa hos hver enkelt pasient. Den daglige dosen bør fortrinnsvis optimaliseres ved å bruke en av de syv tilgjengelige tablettstyrkene (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).

Pasientene bør instrueres i å ta kun én Stalevo-tablett ved hver dosering. Pasienter som bruker mindre enn 70-100 mg karbidopa daglig opplever oftere kvalme og oppkast. Da det er begrenset erfaring med totale døgndoser høyere enn 200 mg karbidopa, er anbefalt maksimal daglig dose av entakapon 2000 mg, og maksimal dose for Stalevo-styrkene 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 og 150 mg/37,5 mg/200 mg er 10 tabletter per dag. Ti tabletter av Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg tilsvarer 375 mg karbidopa per dag. I henhold til denne daglige karbidopadosen, er anbefalt maksimal daglig dose av Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg 8 tabletter per dag og av Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg 7 tabletter per dag.

Stalevo skal vanligvis brukes av pasienter som er under behandling med tilsvarende doser av levodopa/dekarboksylasehemmer og entakapon i standard formuleringer.

Overføring av pasienter som står på levodopa/dekarboksylasehemmer (karbidopa eller benserazid)-preparater og entakapon-tabletter til Stalevo

a. Pasienter som blir behandlet med entakapon og standard formulering levodopa/karbidopa i doser tilsvarende tablettstyrkene til Stalevo, kan overføres direkte til tilsvarende Stalevo-tabletter.

For eksempel kan en pasient som bruker én tablett av styrken 50 mg/12,5 mg levodopa/karbidopa og én tablett entakapon 200 mg fire ganger daglig ta én 50 mg/12,5 mg/200 mg Stalevo-tablett fire ganger daglig isteden for de vanlige levodopa/karbidopa- og entakapondosene.

b. Ved initiering av Stalevo-behandling hos pasienter som allerede blir behandlet med entakapon- og levodopa/karbidopadoser som ikke tilsvarer Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg (eller 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 200 mg/50 mg/200 mg)-tabletter, bør dosering med Stalevo titreres nøye for optimal klinisk respons. Ved initiering bør Stalevo justeres slik at dosen så nært som mulig tilsvarer den totale daglige dosen av levodopa som allerede er i bruk.

c. Ved initiering av Stalevo hos pasienter som allerede blir behandlet med entakapon og levodopa/benserazid i en standard formulering, bør behandlingen med levodopa/benserazid stoppes kvelden før og behandling med Stalevo bør startes morgenen etter. Startdose av Stalevo bør tilføre enten den samme mengden levodopa eller litt (5-10 %) mer.

Hvordan overføre pasienter som ikke behandles med entakapon til Stalevo

Det kan vurderes å gi Stalevo i doser som tilsvarer nåværende behandling hos noen pasienter med Parkinsons sykdom og motoriske ”end-of-dose”-fluktuasjoner som ikke er stabilisert på eksisterende behandling med standard formulering levodopa/dekarboksylasehemmer. En direkte overføring fra levodopa/dekarboksylasehemmer er imidlertid ikke anbefalt for pasienter med dyskinesier eller for de som har daglig levodopadose over 800 mg. Hos slike pasienter er det anbefalt å introdusere entakaponbehandling som en separat behandling (entakapon-tabletter) og justere levodopadosen ved behov, før man fortsetter med behandling med Stalevo.

Entakapon forsterker effekten av levodopa. Det kan derfor være nødvendig å redusere levodopadosen med 10-30 % i løpet av de første dagene eller ukene etter behandlingsstart med Stalevo, spesielt hos pasienter med dyskinesi. Den daglige dosen med levodopa kan reduseres ved å øke doseintervallene og/eller ved å redusere levodopamengden per dose, avhengig av pasientens kliniske tilstand.

Justering av dosen under behandling

Når det er behov for mer levodopa, skal en økning av doseringshyppighet og/eller bruk av en annen styrke av Stalevo vurderes innenfor doseringsanbefalingene.

Når det er behov for mindre levodopa, skal den totale daglige dosen av Stalevo reduseres enten ved å redusere doseringshyppigheten (lengre intervaller mellom hver dose), eller ved å redusere styrken på Stalevo ved hver dosering.

Dersom andre levodopapreparater brukes samtidig med Stalevo-tabletter, bør de maksimale doseringsanbefalingene følges.

Seponering av Stalevo-behandling: Dersom behandling med Stalevo (levodopa/karbidopa/entakapon) opphører og pasienten overføres til behandling med levodopa/dekarboksylasehemmer uten entakapon, er det nødvendig å justere doseringen av annen antiparkinson-behandling, spesielt levodopa, for å oppnå tilstrekkelig kontroll av parkinsonsymptomer.

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

Eldre personer: Det kreves ingen dosejustering av Stalevo hos eldre personer.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Det anbefales at Stalevo skal administreres med forsiktighet til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 5.2). For alvorlig nedsatt leverfunksjon se pkt. 4.3.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken av entakapon. Det foreligger ingen spesielle studier på farmakokinetikk av levodopa og karbidopa hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Behandling med Stalevo bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkludert de som får dialysebehandling (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Hver tablett skal tas oralt med eller uten mat (se pkt. 5.2). Én tablett inneholder én behandlingsdose og tablettene skal kun administreres som hele tabletter.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Trangginklet glaukom.
- Feokromocytom.
- Samtidig administrering av Stalevo og ikke-selektive monoaminoksidase (MAO-A og MAO-B)-hemmere (f.eks. fenelzin, tranlycypromin).
- Samtidig administrering av en selektiv MAO-A-hemmer og en selektiv MAO-B-hemmer (se pkt. 4.5).
- Tidligere forekomst av neuroleptisk malignt syndrom (NMS) og/eller ikke-traumatisk rabdomyolyse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- Stalevo anbefales ikke for behandling av legemiddelinduserte ekstrapyramidale reaksjoner.
- Stalevo bør administreres med forsiktighet til pasienter med iskemisk hjertesykdom, alvorlig kardiovaskulær eller pulmonær sykdom, bronkialastma, nyre- eller endokrine sykdommer, tidligere ulcus pepticum eller kramper.
- Hos pasienter som har hatt hjerteinfarkt og som har gjenværende atrielle nodale eller ventrikulære arytmier bør hjertefunksjonen overvåkes ekstra nøye i løpet av perioden hvor initial dosejustering foretas.
- Alle pasienter som behandles med Stalevo bør overvåkes nøye med hensyn på utvikling av mentale endringer, depresjon med suicidale tendenser og annen alvorlig asosial adferd. Pasienter med tidligere eller eksisterende psykoser bør behandles med forsiktighet.
- Samtidig administrering av antipsykotiske legemidler med dopaminreseptor-blokkerende egenskaper, spesielt D₂-reseptor antagonist bør utføres med forsiktighet, og pasienten bør følges nøye om antiparkinson-effekten skulle avta eller parkinsonsymptomer forverres.
- Pasienter med kronisk åpenvinklet glaukom kan med forsiktighet behandles med Stalevo dersom det intraokulære trykket er godt kontrollert og pasienten overvåkes nøye med hensyn på endringer i intraokulært trykk.
- Stalevo kan indusere ortostatisk hypotensjon. Stalevo bør derfor gis med forsiktighet til pasienter som bruker andre legemidler som kan forårsake ortostatisk hypotensjon.
- Entakapon har sammen med levodopa blitt forbundet med somnolens og plutselige innsettende søvnepisoder hos pasienter med Parkinsons sykdom, og det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner (se pkt. 4.7).
- I kliniske studier var dopaminerge bivirkninger, for eksempel dyskinesier, mer vanlige hos pasienter som ble behandlet med entakapon og dopaminagonister (slik som bromokriptin), selegilin eller amantadin, sammenlignet med de som fikk placebo i kombinasjon med de samme stoffene. Det kan være nødvendig å justere dosene av andre antiparkinsonmidler når behandling med Stalevo settes i gang hos en pasient som ikke allerede behandles med entakapon.
- Rabdomyolyse sekundært til alvorlige dyskinesier eller neuroleptisk malignt syndrom (NMS) er observert sjeldent hos pasienter med Parkinsons sykdom. Enhver plutselig dosereduksjon eller seponering av levodopa bør derfor følges nøye, spesielt hos pasienter som også bruker neuroleptika. NMS, inkludert rabdomyolyse og hypertermi, karakteriseres ved motoriske symptomer (stivhet, myoklonus, tremor), endring av mental tilstand (f.eks. agitasjon, forvirring, koma), hypertermi, autonom dysfunksjon (takykardi, labilt blodtrykk) og forhøyet serum

kreatinfosfokinase. I enkelte tilfeller vil kun noen av disse symptomene og/eller funnene være tilstede. En tidlig diagnose er viktig for riktig håndtering av NMS. Et syndrom som ligner neuroleptisk malignt syndrom, inkludert muskelstivhet, forhøyet kroppstemperatur, mentale endringer og økt serum kreatinfosfokinase har vært rapportert ved rask seponering av antiparkinsonmidler. Verken NMS eller rhabdomyolyse har blitt rapportert i forbindelse med entakaponbehandling i kliniske utprøvinger hvor entakapon ble raskt seponert. Etter at entakapon kom på markedet er det rapportert isolerte tilfeller av NMS, spesielt etter plutselig dosereduksjon eller seponering av entakapon og andre samtidig administrerte dopaminerge legemidler. Når det anses nødvendig skal erstatning av Stalevo med levodopa og dekarboksylasehemmer uten entakapon eller annen dopaminerg behandling foregå langsamt og økning av levodopadosen kan være nødvendig.

- Dersom det er behov for generell anestesi kan behandlingen med Stalevo fortsette så lenge pasienten får lov til å innta væske og perorale legemidler. Dersom behandlingen må stoppes midlertidig, kan behandling med Stalevo gjenopptas så snart perorale legemidler kan tas med samme daglige dose som tidligere.
- Det anbefales jevnlig vurdering av hepatisk-, hematopoietisk-, kardiovaskulær- og renal funksjon i løpet av forlenget behandling med Stalevo.
- 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 impuls kontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgsyter bør gjøres oppmerksomme på at atferdssymptomer på impuls kontrollforstyrrelser, inkludert patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsførbruk -eller kjøp, overspising og tvangsspising kan oppstå hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger som inneholder levodopa, inklusive Stalevo. 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.
- Levodopa/karbidopa kan gi falske positive svar ved bruk av testpinne for testing av ketoner i urinen, og denne reaksjonen endres ikke ved koking av urinprøven. Bruk av glukose oksidase metoder kan gi falske negative svar på glukosider.
- Stalevo inneholder sukrose, og pasienter med sjeldne arvelige lidelser som fruktoseintoleranse, glukose-galaktose-malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antiparkinsonmidler: Det har til nå ikke vært noen indikasjoner på interaksjoner som kan utelukke eksisterende bruk av standard antiparkinsonmidler sammen med Stalevo-behandling. Høye doser av entakapon kan påvirke absorpsjonen av karbidopa. Ingen interaksjoner med karbidopa har imidlertid blitt observert med det anbefalte doseringsskjemaet (200 mg entakapon inntil 10 ganger daglig). Det ble ikke observert interaksjoner mellom entakapon og selegilin i studier med gjentatt dosering hos pasienter med Parkinsons sykdom som ble behandlet med levodopa/dekarboksylasehemmer. Daglig dose av selegilin bør ikke overstige 10 mg ved samtidig bruk med Stalevo.

Det bør utvises forsiktighet når følgende legemidler administreres samtidig med levodopa.

Antihypertensiva: Symptomatisk postural hypotensjon kan oppstå når pasienter som allerede bruker antihypertensiva får levodopa i tillegg. Dosejustering av antihypertensivt legemiddel kan være nødvendig.

Antidepressiva: Reaksjoner, inkludert hypertensjon og dyskinesier, har i sjeldne tilfeller vært rapportert ved samtidig bruk av trisykliske antidepressiva og levodopa/karbidopa. Interaksjoner mellom entakapon og imipramin og mellom entakapon og moklobemid har blitt undersøkt i

enkeltdosestudier hos friske frivillige. Det ble ikke observert noen farmakodynamiske interaksjoner. Et stort antall Parkinson-pasienter har blitt behandlet med kombinasjonen levodopa, karbidopa og entakapon med flere andre legemidler, bl.a. MAO-A-hemmere, trisykliske antidepressiva, noradrenalin-reopptakshemmere slik som desipramin, maprotilin og venlafaxin og legemidler som metaboliseres via COMT (f.eks. katekollignenede forbindelser, paroksetin). Det har ikke blitt observert noen farmakodynamiske interaksjoner. Det skal imidlertid utvises forsiktighet når disse legemidlene brukes samtidig med Stalevo (se punktene 4.3 og 4.4).

Andre legemidler: Dopaminreseptorantagonister (f.eks. noen antipsykotika og antiemetika), fenytoin og papaverin kan redusere levodopas terapeutiske effekt. Pasienter som bruker disse legemidlene samtidig med Stalevo bør overvåkes nøye med hensyn på tap av terapeutisk respons.

Pga. entakapons affinitet til cytokrom P450 2C9 *in vitro* (se pkt. 5.2), kan Stalevo interferere med virkestoffer der metabolismen er avhengig av dette isoenzymet, slik som S-warfarin. I en interaksjonsstudie med friske frivillige endret imidlertid ikke entakapon plasmanivåene av S-warfarin, mens AUC for R-warfarin økte gjennomsnittlig med 18 % (CI₉₀ 11-26 %). INR-verdiene økte gjennomsnittlig med 13 % (CI₉₀ 6-19 %). Det er derfor anbefalt kontroll av INR når behandling med Stalevo startes hos pasienter som behandles med warfarin.

Andre former for interaksjon: Levodopa konkurrerer med visse aminosyrer, og absorpsjonen av Stalevo kan derfor nedsettes hos noen pasienter på høyproteindiett.

Levodopa og entakapon kan danne chelater med jern i gastrointestinaltraktus. Stalevo og jernpreparater skal derfor tas med minst 2-3 timers mellomrom (se pkt. 4.8).

In vitro data: Entakapon bindes til bindingssete II på humant albumin, som også binder flere andre legemidler, inkludert diazepam og ibuprofen. Ifølge *in vitro*-studier skjer det ingen betydelig utskiftning ved terapeutiske konsentrasjoner av legemidlene. Per i dag er det derfor ikke noen indikasjon på slike interaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av kombinasjonen levodopa/karbidopa/entakapon hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet for hvert enkelt av virkestoffene (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Stalevo bør ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelene for moren oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming

Levodopa skilles ut i human morsmelk. Det er vist at amming hemmes ved bruk av levodopa. Karbidopa og entakapon ble utskilt i melk hos dyr, men det er ikke kjent om de skilles ut i human morsmelk. Sikkerheten av levodopa, karbidopa eller entakapon hos nyfødte er ikke kjent. Kvinner bør ikke amme når de behandles med Stalevo.

Fertilitet

Det er ikke observert noen bivirkninger på fertilitet i prekliniske studier ved bruk av entakapon, karbidopa eller levodopa alene. Fertilitetsstudier med dyr har ikke vært utført med kombinasjonen entakapon, levodopa og karbidopa.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Stalevo kan ha en stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Levodopa, karbidopa og entakapon kan sammen forårsake svimmelhet og symptomatisk ortostatisme. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner.

Pasienter som behandles med Stalevo og viser tegn til somnolens og/eller plutselige søvnepisoder må informeres om å unngå bilkjøring eller delta i aktiviteter hvor nedsatt årvåkenhet kan føre til risiko for

alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f.eks. betjene maskiner) inntil slike episoder opphører (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkninger med Stalevo er dyskinesier som forekommer hos ca. 19 % av pasientene, gastrointestinale symptomer inkludert kvalme og diaré som forekommer hos henholdsvis ca. 15 % og 12 % av pasientene, smerter i muskler, muskel-skjelett og bindevev som forekommer hos ca. 12 % av pasientene, og ufarlig rødbrun misfarging av urin (kromaturi) som forekommer hos ca. 10 % av pasientene. Alvorlige tilfeller av gastrointestinal blødning (mindre vanlige) og angioødem (sjeldne) har blitt observert i kliniske studier med Stalevo eller entakapon kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer. Alvorlig hepatitt med hovedsakelig kolestatiske trekk, rabdomyolyse og nevroleptisk malignt syndrom kan oppstå med Stalevo selv om ingen tilfeller har blitt sett i data fra kliniske studier.

b. Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger, oppført i tabell 1, har blitt samlet fra både 11 dobbeltblinde, kliniske studier med 3230 pasienter (1810 behandlet med Stalevo eller entakapon kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer og 1420 behandlet med placebo kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer eller kabergolin kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer) og fra data på kombinasjonen entakapon og levodopa/dekarboksylasehemmer innhentet etter markedsføring etter at entakapon kom på markedet.

Bivirkningene er rangert etter hyppighet med de mest hyppige først og etter følgende inndeling: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data, siden ingen sikre estimater kan trekkes ut fra kliniske eller epidemiologiske studier).

Tabell 1. Bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Anemi
Mindre vanlige: Trombocytopeni

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Vekttap*, redusert appetitt*

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Depresjon, hallusinasjoner, forvirring*, unormale drømmer*, angst, insomnia
Mindre vanlige: Psykoser, agitasjon*
Ikke kjent: Suicidal oppførsel

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Dyskinesier*
Vanlige: Forverring av Parkinsons sykdom (f.eks. bradykinesi), tremor, av-og-på fenomen, dystoni, mental svekkelse, (f. eks. svekket hukommelse, demens), søvnighet, svimmelhet*, hodepine
Ikke kjent: Nevroleptisk malignt syndrom*

Øyesykdommer

Vanlige: Sløret syn

Hjertesykdommer

Vanlige: Iskemiske hjertesykdommer bortsett fra myokardinfarkt (f.eks. angina pectoris)**,
uregelmessig hjerterytme
Mindre vanlige: Myokardinfarkt**

Karsykdommer

Vanlige: Ortostatisk hypotensjon, hypertensjon
Mindre vanlige: Gastrointestinal blødning

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Dyspné

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Diaré*, kvalme*
Vanlige: Konstipasjon*, oppkast*, dyspepsi, abdominalsmerter og -ubehag*, munntørret*
Mindre vanlige: Kolitt*, dysfagi

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Unormale leverfunksjonstester*
Ikke kjent: Hepatitt hovedsakelig med kolestatisk trekk (se pkt. 4.4)*

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Utslett*, hyperhidrose
Mindre vanlige: Misfarging av annet enn urin (f.eks. hud, negler, hår, svette)*
Sjeldne: Angionevrotisk ødem
Ikke kjent: Urtikaria*

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlig: Smerter i muskler, muskel-skjelett og bindevev*
Vanlige: Muskelkramper, leddsmerter
Ikke kjent: Rabdomyolyse*

Sykdommer i nyre- og urinveier

Svært vanlige: Kromaturi*
Vanlige: Urinveisinfeksjon
Mindre vanlige: Urinretensjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Brystsmerter, perifere ødemer, fall, ustø gange, asteni, utmattelse
Mindre vanlige: Dårlig allmenntilstand

*Bivirkninger som hovedsakelig er knyttet til entakapon eller forekommer hyppigere (ved frekvensdifferanse på minst 1 % i data fra kliniske studier) med entakapon enn levodopa/dekarboksylasehemmer alene. Se punkt c.

**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 "end-of-dose"-fluktuasjoner.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger som hovedsakelig er knyttet til entakapon eller er hyppigere med entakapon enn med levodopa/dekarboksylasehemmer alene er merket med en stjerne i tabell 1, pkt. 4.8b. Noen av disse bivirkningene er relatert til den økte dopaminerge aktiviteten (f.eks. dyskinesi, kvalme og oppkast) og forekommer oftest i begynnelsen av behandlingen. Reduksjon av levodopadose reduserer alvorlighetsgraden og hyppigheten av disse dopaminerge reaksjoner. Noen få bivirkninger er kjent for å være direkte knyttet til virkestoffet entakapon inkludert diaré og rødbrun misfarging av urin. Entakapon kan i enkelte tilfeller også forårsake misfarging av f.eks. hud, negler, hår og svette. Andre

bivirkninger med stjerne i tabell 1, pkt. 4.8b er merket basert på at de enten forekommer hyppigere (ved frekvensforskjell på minst 1 %) i data fra kliniske studier med entakapon enn for levodopa/dekarboksylasehemmer alene eller at det er mottatt individuelle sikkerhetsrapporter etter at entakapon kom på markedet.

Kramper har vært sjeldent observert med levodopa/karbidopa, men det er imidlertid ikke funnet årsakssammenheng knyttet til behandling med levodopa/karbidopa.

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 som inneholder levodopa, inklusive Stalevo (se pkt. 4.4).

Entakapon har sammen med levodopa blitt assosiert til isolerte tilfeller av omfattende somnolens på dagtid og plutselig innsettende søvnepisoder.

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 høyeste daglige dose av levodopa og entakapon henholdsvis er 10 000 mg og 40 000 mg. Akutte symptomer og tegn ved overdosering inkluderer agitasjon, forvirring, koma, bradykardi, ventrikulær takykardi, Cheyne-Stokes respirasjon, misfarging av hud, tunge og øyets bindehinne samt kromaturi. Behandling av akutt overdose med Stalevo er den samme som ved akutt overdose med levodopa. Pyridoxin har imidlertid ingen effekt mot virkningene av Stalevo. Sykehusinnleggelse anbefales og generelle støttetiltak bør igangsettes med umiddelbar magetømming og gjentatte doser med medisinsk kull over tid. Dette kan spesielt øke eliminasjonen av entakapon ved å redusere absorpsjonen/reabsorpsjonen fra gastrointestinaltraktus. Tilstrekkelig respirasjon, sirkulasjon og nyrefunksjon bør overvåkes nøye og tilpassede støttetiltak benyttes. EKG-overvåking bør igangsettes, og pasienten bør følges nøye med hensyn på mulig utvikling av arytmier. Behandling med antiarytmika bør gis ved behov. Muligheten for at pasienten har tatt andre legemidler i tillegg til Stalevo bør tas med i vurderingen. Nyten av dialysebehandling ved overdosering er ikke kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, dopa og dopaderivater., ATC-kode: N04B A03

I henhold til rådende oppfatning er symptomer ved Parkinsons sykdom knyttet til mangel på dopamin i corpus striatum. Dopamin krysser ikke blod-hjerne-barrieren. Levodopa, forløper til dopamin, krysser blod-hjerne-barrieren og reduserer symptomene knyttet til sykdommen. Levodopa metaboliseres i stor grad perifert, og bare en liten del av gitt dose når derfor sentralnervesystemet når levodopa administreres uten hemmere av metabolske enzymer.

Karbidopa og benserazid er perifere dekarboksylasehemmere som reduserer den perifere metabolismen av levodopa til dopamin, og mer levodopa er derfor tilgjengelig for hjernen. Når dekarboksyleringen av levodopa reduseres ved samtidig administrering av en dekarboksylasehemmer, kan en lavere dose av levodopa benyttes, og forekomsten av bivirkninger, slik som kvalme, reduseres.

Ved å hemme dekarboksylase med en dekarboksylasehemmer blir katekol-O-metyltransferase (COMT) hovedmetabolismeveien for levodopa perifert og katalyserer omdannelsen av levodopa til 3-O-metyldopa (3-OMD), en potensielt skadelig metabolitt av levodopa. Entakapon er en reversibel, spesifikk og i hovedsak perifertvirkende COMT-hemmer beregnet for samtidig administrering med levodopa. Entakapon reduserer clearance av levodopa fra blodet og fører til økt areal under kurven (AUC) i den farmakokinetiske profilen av levodopa. Som et resultat av dette forsterkes og forlenges den kliniske responsen av hver levodopadose.

De terapeutiske effektene av Stalevo er vist i to fase III dobbeltblinde studier hvor 376 pasienter med Parkinsons sykdom med motoriske "end-of-dose"-fluktuasjoner ble behandlet med entakapon eller placebo med hver av dosene med levodopa/dekarboksylasehemmer. Daglig "on-tid" med eller uten entakapon ble registrert i dagbøker av pasientene. I den første studien økte entakapon gjennomsnittlig «on-tid» med 1 time og 20 minutter (CI_{95%} 45 minutter, 1 time 56 minutter) fra "baseline". Dette tilsvarer en økning på 8,3 % i andel av daglig "on-tid". Tilsvarende var reduksjon av daglig "off-tid" 24 % i entakapongruppen og 0 % i placebogruppen. I den andre studien økte gjennomsnittlig andel av daglig "on-tid" med 4,5 % (CI_{95%} 0,93 %, 7,97 %) fra "baseline". Dette kan overføres til en gjennomsnittlig økning i daglig "on-tid" på 35 minutter. Tilsvarende ble daglig "off-tid" redusert med 18 % med entakapon og 5 % med placebo. Effektene av Stalevo-tabletter er tilsvarende entakapon 200 mg tabletter administrert samtidig med markedsførte standard formulerte preparater med karbidopa/levodopa i tilsvarende doser, og disse resultatene kan derfor også anvendes for å beskrive effekten av Stalevo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Virkestoffenes generelle egenskaper

Absorpsjon/distribusjon: Det er betydelige inter- og intraindividuelle variasjoner med hensyn på absorpsjon av levodopa, karbidopa og entakapon. Både levodopa og entakapon absorberes og elimineres raskt. Karbidopa absorberes og elimineres noe mer langsomt enn levodopa. Biotilgjengeligheten for levodopa er 15-33 %, for karbidopa 40-70 % og for entakapon 35 % etter en peroral dose på 200 mg, når disse gis hver for seg, uten de to andre virkestoffene. Måltider som inneholder mye store nøytrale aminosyrer kan forsinke og redusere absorpsjonen av levodopa. Absorpsjonen av entakapon påvirkes ikke i betydelig grad av mat. Distribusjonsvolumene for både levodopa (Vd 0,36-1,6 liter/kg) og entakapon (Vd_{ss} 0,27 liter/kg) er relativt små, og for karbidopa er det ingen tilgjengelige data.

Levodopa er bare i liten grad, ca. 10-30 %, bundet til plasmaproteiner, karbidopa er bundet ca. 36 %, mens entakapon i høy grad er bundet til plasmaproteiner (ca. 98 %), i hovedsak til serumalbumin. Ved terapeutiske konsentrasjoner erstatter ikke entakapon andre sterkt bundne legemidler (f.eks. warfarin, salisylsyre, fenylobutazon eller diazepam), og erstattes heller ikke i særlig grad av noen av disse legemidlene ved terapeutiske eller høyere konsentrasjoner.

Biotransformasjon og eliminasjon: Levodopa metaboliseres i stor grad til forskjellige metabolitter, der dekarboksylering ved dopadekarboksylase (DDC) og O-metylering ved katekol-O-metyltransferase (COMT) er de viktigste metabolismeveiene.

Karbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter som skilles ut i urinen som glukuronider og ikke-konjugerte komponenter. Uforandret karbidopa utgjør 30 % av det som totalt skilles ut i urinen.

Entakapon metaboliseres nesten fullstendig før utskillelse via urinen (10-20 %) og via galle og fæces (80-90 %). Hovedmetabolismeveien er glukuronidering av entakapon og dens aktive metabolitt, cis-isomeren, som utgjør ca. 5 % av total plasmamengde.

Total clearance for levodopa ligger i området 0,55-1,38 liter/kg/time og for entakapon i området 0,70 liter/kg/time. Halveringstiden ved eliminasjon (t_{1/2}) er 0,6-1,3 timer for levodopa, 2-3 timer for karbidopa og 0,4-0,7 timer for entakapon når de er administrert hver for seg.

Pga. kort halveringstid ved eliminasjon oppstår det ingen reell akkumulering av levodopa eller entakapon ved gjentatt administrering.

Data fra *in vitro*-studier med humane levermikrosomale preparater indikerer at entakapon hemmer cytokrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entakapon viste lite eller ingen hemming av andre typer P450 isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A OG CYP2C19), se pkt. 4.5.

Egenskaper hos pasienter

Eldre personer: Absorpsjonen av levodopa, administrert uten karbidopa og entakapon, er større og elimineringen saktere hos eldre personer enn hos yngre personer. Imidlertid er absorpsjonen av levodopa lik for eldre personer og yngre personer når karbidopa kombineres med levodopa, men AUC er fremdeles 1,5 ganger større hos eldre personer pga. redusert dekarboksylasehemmer-aktivitet og lavere clearance ved høyere alder. Det er ingen signifikant forskjell i AUC for karbidopa eller entakapon mellom yngre (45-64 år) og eldre personer (65-75 år).

Kjønn: Biotilgjengeligheten av levodopa er signifikant høyere hos kvinner enn hos menn. I farmakokinetiske studier med Stalevo var biotilgjengeligheten av levodopa høyere for kvinner enn for menn, hovedsakelig pga. forskjellen i kroppsvekt, mens det var ingen kjønnsforskjeller med karbidopa og entakapon.

Nedsatt leverfunksjon: Metabolismen av entakapon er redusert hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon ("Child-Pugh" klasse A og B), og dette fører til økt plasmakonsentrasjon av entakapon både i absorpsjons- og eliminasjonsfasene (se punktene 4.2 og 4.3). Der er ikke rapportert spesielle farmakokinetikkstudier av karbidopa og levodopa hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men det er imidlertid anbefalt å administrere Stalevo med forsiktighet til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon: Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken til entakapon. Det er ikke rapportert spesielle farmakokinetikkstudier på levodopa og karbidopa i pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Et lengre doseringsintervall med Stalevo bør imidlertid vurderes for pasienter som gjennomgår dialysebehandling (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for levodopa, karbidopa og entakapon utprøvd alene eller i kombinasjon indikerer ingen spesiell fare for menneske basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering av entakapon ble det observert anemi, som mest sannsynlig oppsto pga. entakapons egenskaper for chelatbinding med jern. Med hensyn på reproduksjonstoksitet for entakapon ble det observert redusert fostervekt og en svakt forsinket benutvikling hos kaniner som ble eksponert for systemiske nivåer i det terapeutiske området. Både levodopa og kombinasjoner av karbidopa og levodopa har forårsaket viscerale og skjelettdeformasjoner i kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Mannitol (E 421)
Povidon K 30 (E 1201)

Filmdrasjering:

Glyserol 85 % (E 422)

Hypromellose

Magnesiumstearat

Polysorbat 80

Rødt jernoksid (E 172)

Sukrose

Titandioksid (E 171)

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)

HDPE-flaske med et barnesikret PP-løkk.

Pakningsstørrelser:

10, 30, 100, 130 og 175 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/03/260/034-038

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. oktober 2003

Dato for siste fornyelse: 17. oktober 2008

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 200 mg levodopa, 50 mg karbidopa og 200 mg entakapon.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 2,3 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Brunrøde, ovale filmdrasjerte tabletter uten delestrek merket med "LCE 200" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Stalevo er indisert for behandling av voksne pasienter med Parkinsons sykdom og motoriske "end-of-dose"-fluktasjoner som ikke er stabilisert ved behandling med levodopa/dekarboksylasehemmer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Optimal daglig dose må bestemmes ved grundig titrering av levodopa hos hver enkelt pasient. Den daglige dosen bør fortrinnsvis optimaliseres ved å bruke en av de syv tilgjengelige tablettstyrkene (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).

Pasientene bør instrueres i å ta kun én Stalevo-tablett ved hver dosering. Pasienter som bruker mindre enn 70-100 mg karbidopa daglig opplever oftere kvalme og oppkast. Da det er begrenset erfaring med totale døgndoser høyere enn 200 mg karbidopa, er anbefalt maksimal daglig dose av entakapon 2000 mg, og maksimal dose for Stalevo-styrkene 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 og 150 mg/37,5 mg/200 mg er 10 tabletter per dag. Ti tabletter av Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg tilsvarer 375 mg karbidopa per dag. I henhold til denne daglige karbidopadosen, er anbefalt maksimal daglig dose av Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg 8 tabletter per dag og av Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg 7 tabletter per dag.

Stalevo skal vanligvis brukes av pasienter som er under behandling med tilsvarende doser av levodopa/dekarboksylasehemmer og entakapon i standard formuleringer.

Overføring av pasienter som står på levodopa/dekarboksylasehemmer (karbidopa eller benserazid)-preparater og entakapon-tabletter til Stalevo

a. Pasienter som blir behandlet med entakapon og standard formulering levodopa/karbidopa i doser tilsvarende tablettstyrkene til Stalevo, kan overføres direkte til tilsvarende Stalevo-tabletter.

For eksempel kan en pasient som bruker én tablett av styrken 200 mg/50 mg levodopa/karbidopa og én tablett entakapon 200 mg fire ganger daglig ta én 200 mg/50 mg/200 mg Stalevo-tablett fire ganger daglig isteden for de vanlige levodopa/karbidopa- og entakapondosene.

b. Ved initiering av Stalevo-behandling hos pasienter som allerede blir behandlet med entakapon- og levodopa/karbidopadoser som ikke tilsvarer Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg (eller 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)-tabletter, bør dosering med Stalevo titreres nøye for optimal klinisk respons. Ved initiering bør Stalevo justeres slik at dosen så nært som mulig tilsvarer den totale daglige dosen av levodopa som allerede er i bruk.

c. Ved initiering av Stalevo hos pasienter som allerede blir behandlet med entakapon og levodopa/benserazid i en standard formulering, bør behandlingen med levodopa/benserazid stoppes kvelden før og behandling med Stalevo bør startes morgenen etter. Startdose av Stalevo bør tilføre enten den samme mengden levodopa eller litt (5-10 %) mer.

Hvordan overføre pasienter som ikke behandles med entakapon til Stalevo

Det kan vurderes å gi Stalevo i doser som tilsvarer nåværende behandling hos noen pasienter med Parkinsons sykdom og motoriske ”end-of-dose”-fluktuasjoner som ikke er stabilisert på eksisterende behandling med standard formulering levodopa/dekarboksylasehemmer. En direkte overføring fra levodopa/dekarboksylasehemmer er imidlertid ikke anbefalt for pasienter med dyskinesier eller for de som har daglig levodopadose over 800 mg. Hos slike pasienter er det anbefalt å introdusere entakaponbehandling som en separat behandling (entakapon-tabletter) og justere levodopadosen ved behov, før man fortsetter med behandling med Stalevo.

Entakapon forsterker effekten av levodopa. Det kan derfor være nødvendig å redusere levodopadosen med 10-30 % i løpet av de første dagene eller ukene etter behandlingsstart med Stalevo, spesielt hos pasienter med dyskinesi. Den daglige dosen med levodopa kan reduseres ved å øke doseintervallene og/eller ved å redusere levodopamengden per dose, avhengig av pasientens kliniske tilstand.

Justering av dosen under behandling

Når det er behov for mer levodopa, skal en økning av doseringshyppighet og/eller bruk av en annen styrke av Stalevo vurderes innenfor doseringsanbefalingene.

Når det er behov for mindre levodopa, skal den totale daglige dosen av Stalevo reduseres enten ved å redusere doseringshyppigheten (lengre intervaller mellom hver dose), eller ved å redusere styrken på Stalevo ved hver dosering.

Dersom andre levodopapreparater brukes samtidig med Stalevo-tabletter, bør de maksimale doseringsanbefalingene følges.

Seponering av Stalevo-behandling: Dersom behandling med Stalevo (levodopa/karbidopa/entakapon) opphører og pasienten overføres til behandling med levodopa/dekarboksylasehemmer uten entakapon, er det nødvendig å justere doseringen av annen antiparkinson-behandling, spesielt levodopa, for å oppnå tilstrekkelig kontroll av parkinsonsymptomer.

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

Eldre personer: Det kreves ingen dosejustering av Stalevo hos eldre personer.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Det anbefales at Stalevo skal administreres med forsiktighet til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 5.2). For alvorlig nedsatt leverfunksjon se pkt. 4.3.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken av entakapon. Det foreligger ingen spesielle studier på farmakokinetikk av levodopa og karbidopa hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Behandling med Stalevo bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkludert de som får dialysebehandling (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Hver tablett skal tas oralt med eller uten mat (se pkt. 5.2). Én tablett inneholder én behandlingsdose og tablettene skal kun administreres som hele tabletter.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Trangginklet glaukom.
- Feokromocytom.
- Samtidig administrering av Stalevo og ikke-selektive monoaminoksidase (MAO-A og MAO-B)-hemmere (f.eks. fenelzin, tranylcypromin).
- Samtidig administrering av en selektiv MAO-A-hemmer og en selektiv MAO-B-hemmer (se pkt. 4.5).
- Tidligere forekomst av neuroleptisk malignt syndrom (NMS) og/eller ikke-traumatisk rabdomyolyse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- Stalevo anbefales ikke for behandling av legemiddelinduserte ekstrapyramidale reaksjoner.
- Stalevo bør administreres med forsiktighet til pasienter med iskemisk hjertesykdom, alvorlig kardiovaskulær eller pulmonær sykdom, bronkialastma, nyre- eller endokrine sykdommer, tidligere ulcus pepticum eller kramper.
- Hos pasienter som har hatt hjerteinfarkt og som har gjenværende atrielle nodale eller ventrikulære arytmier bør hjertefunksjonen overvåkes ekstra nøye i løpet av perioden hvor initial dosejustering foretas.
- Alle pasienter som behandles med Stalevo bør overvåkes nøye med hensyn på utvikling av mentale endringer, depresjon med suicidale tendenser og annen alvorlig asosial adferd. Pasienter med tidligere eller eksisterende psykoser bør behandles med forsiktighet.
- Samtidig administrering av antipsykotiske legemidler med dopaminreseptor-blokkerende egenskaper, spesielt D₂-reseptor antagonister bør utføres med forsiktighet, og pasienten bør følges nøye om antiparkinson-effekten skulle avta eller parkinsonsymptomer forverres.
- Pasienter med kronisk åpenvinklet glaukom kan med forsiktighet behandles med Stalevo dersom det intraokulære trykket er godt kontrollert og pasienten overvåkes nøye med hensyn på endringer i intraokulært trykk.
- Stalevo kan indusere ortostatisk hypotensjon. Stalevo bør derfor gis med forsiktighet til pasienter som bruker andre legemidler som kan forårsake ortostatisk hypotensjon.
- Entakapon har sammen med levodopa blitt forbundet med somnolens og plutselige innsettende søvnepisoder hos pasienter med Parkinsons sykdom, og det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner (se pkt. 4.7).
- I kliniske studier var dopaminerge bivirkninger, for eksempel dyskinesier, mer vanlige hos pasienter som ble behandlet med entakapon og dopaminagonister (slik som bromokriptin), selegilin eller amantadin, sammenlignet med de som fikk placebo i kombinasjon med de samme stoffene. Det kan være nødvendig å justere dosene av andre antiparkinsonmidler når behandling med Stalevo settes i gang hos en pasient som ikke allerede behandles med entakapon.
- Rabdomyolyse sekundært til alvorlige dyskinesier eller neuroleptisk malignt syndrom (NMS) er observert sjeldent hos pasienter med Parkinsons sykdom. Enhver plutselig dosereduksjon eller seponering av levodopa bør derfor følges nøye, spesielt hos pasienter som også bruker neuroleptika. NMS, inkludert rabdomyolyse og hypertermi, karakteriseres ved motoriske symptomer (stivhet, myoklonus, tremor), endring av mental tilstand (f.eks. agitasjon, forvirring,

koma), hypertermi, autonom dysfunksjon (takykardi, labilt blodtrykk) og forhøyet serum kreatinfosfokinase. I enkelte tilfeller vil kun noen av disse symptomene og/eller funnene være tilstede. En tidlig diagnose er viktig for riktig håndtering av NMS. Et syndrom som ligner neuroleptisk malignt syndrom, inkludert muskelstivhet, forhøyet kroppstemperatur, mentale endringer og økt serum kreatinfosfokinase har vært rapportert ved rask seponering av antiparkinsonmidler. Verken NMS eller rhabdomyolyse har blitt rapportert i forbindelse med entakaponbehandling i kliniske utprøvinger hvor entakapon ble raskt seponert. Etter at entakapon kom på markedet er det rapportert isolerte tilfeller av NMS, spesielt etter plutselig dosereduksjon eller seponering av entakapon og andre samtidig administrerte dopaminerge legemidler. Når det anses nødvendig skal erstatning av Stalevo med levodopa og dekarboksylasehemmer uten entakapon eller annen dopaminerg behandling foregå langsomt og økning av levodopadosen kan være nødvendig.

- Dersom det er behov for generell anestesi kan behandlingen med Stalevo fortsette så lenge pasienten får lov til å innta væske og perorale legemidler. Dersom behandlingen må stoppes midlertidig, kan behandling med Stalevo gjenopptas så snart perorale legemidler kan tas med samme daglige dose som tidligere.
- Det anbefales jevnlig vurdering av hepatisk-, hematopoietisk-, kardiovaskulær- og renal funksjon i løpet av forlenget behandling med Stalevo.
- 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 som inneholder levodopa, inklusive Stalevo. 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.
- Levodopa/karbidopa kan gi falske positive svar ved bruk av testpinne for testing av ketoner i urinen, og denne reaksjonen endres ikke ved koking av urinprøven. Bruk av glukose oksidase metoder kan gi falske negative svar på glukosider.
- Stalevo inneholder sukrose, og pasienter med sjeldne arvelige lidelser som fruktoseintoleranse, glukose-galaktose-malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antiparkinsonmidler: Det har til nå ikke vært noen indikasjoner på interaksjoner som kan utelukke eksisterende bruk av standard antiparkinsonmidler sammen med Stalevo-behandling. Høye doser av entakapon kan påvirke absorpsjonen av karbidopa. Ingen interaksjoner med karbidopa har imidlertid blitt observert med det anbefalte doseringsskjemaet (200 mg entakapon inntil 10 ganger daglig). Det ble ikke observert interaksjoner mellom entakapon og selegilin i studier med gjentatt dosering hos pasienter med Parkinsons sykdom som ble behandlet med levodopa/dekarboksylasehemmer. Daglig dose av selegilin bør ikke overstige 10 mg ved samtidig bruk med Stalevo.

Det bør utvises forsiktighet når følgende legemidler administreres samtidig med levodopa.

Antihypertensiva: Symptomatisk postural hypotensjon kan oppstå når pasienter som allerede bruker antihypertensiva får levodopa i tillegg. Dosejustering av antihypertensivt legemiddel kan være nødvendig.

Antidepressiva: Reaksjoner, inkludert hypertensjon og dyskinesier, har i sjeldne tilfeller vært rapportert ved samtidig bruk av trisykliske antidepressiva og levodopa/karbidopa. Interaksjoner

mellom entakapon og imipramin og mellom entakapon og moklobemid har blitt undersøkt i enkeltdosestudier hos friske frivillige. Det ble ikke observert noen farmakodynamiske interaksjoner. Et stort antall Parkinson-pasienter har blitt behandlet med kombinasjonen levodopa, karbidopa og entakapon med flere andre legemidler, bl.a. MAO-A-hemmere, trisykliske antidepressiva, noradrenalin-reopptakshemmere slik som desipramin, maprotilin og venlafaxin og legemidler som metaboliseres via COMT (f.eks. katekollignenede forbindelser, paroksetin). Det har ikke blitt observert noen farmakodynamiske interaksjoner. Det skal imidlertid utvises forsiktighet når disse legemidlene brukes samtidig med Stalevo (se punktene 4.3 og 4.4).

Andre legemidler: Dopaminreseptorantagonister (f.eks. noen antipsykotika og antiemetika), fenytoin og papaverin kan redusere levodopas terapeutiske effekt. Pasienter som bruker disse legemidlene samtidig med Stalevo bør overvåkes nøye med hensyn på tap av terapeutisk respons.

Pga. entakapons affinitet til cytokrom P450 2C9 *in vitro* (se pkt. 5.2), kan Stalevo interferere med virkestoffer der metabolismen er avhengig av dette isoenzymet, slik som S-warfarin. I en interaksjonsstudie med friske frivillige endret imidlertid ikke entakapon plasmanivåene av S-warfarin, mens AUC for R-warfarin økte gjennomsnittlig med 18 % (CI₉₀ 11-26 %). INR-verdiene økte gjennomsnittlig med 13 % (CI₉₀ 6-19 %). Det er derfor anbefalt kontroll av INR når behandling med Stalevo startes hos pasienter som behandles med warfarin.

Andre former for interaksjon: Levodopa konkurrerer med visse aminosyrer, og absorpsjonen av Stalevo kan derfor nedsettes hos noen pasienter på høyproteindiett.

Levodopa og entakapon kan danne chelater med jern i gastrointestinaltraktus. Stalevo og jernpreparater skal derfor tas med minst 2-3 timers mellomrom (se pkt. 4.8).

In vitro data: Entakapon bindes til bindingssete II på humant albumin, som også binder flere andre legemidler, inkludert diazepam og ibuprofen. Ifølge *in vitro*-studier skjer det ingen betydelig utskiftning ved terapeutiske konsentrasjoner av legemidlene. Per i dag er det derfor ikke noen indikasjon på slike interaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av kombinasjonen levodopa/karbidopa/entakapon hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet for hvert enkelt av virkestoffene (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Stalevo bør ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelene for moren oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming

Levodopa skilles ut i human morsmelk. Det er vist at amming hemmes ved bruk av levodopa. Karbidopa og entakapon ble utskilt i melk hos dyr, men det er ikke kjent om de skilles ut i human morsmelk. Sikkerheten av levodopa, karbidopa eller entakapon hos nyfødte er ikke kjent. Kvinner bør ikke amme når de behandles med Stalevo.

Fertilitet

Det er ikke observert noen bivirkninger på fertilitet i prekliniske studier ved bruk av entakapon, karbidopa eller levodopa alene. Fertilitetsstudier med dyr har ikke vært utført med kombinasjonen entakapon, levodopa og karbidopa.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Stalevo kan ha en stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Levodopa, karbidopa og entakapon kan sammen forårsake svimmelhet og symptomatisk ortostatisme. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner.

Pasienter som behandles med Stalevo og viser tegn til somnolens og/eller plutselige søvnepisoder må informeres om å unngå bilkjøring eller delta i aktiviteter hvor nedsatt årvåkenhet kan føre til risiko for alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f.eks. betjene maskiner) inntil slike episoder opphører (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkninger med Stalevo er dyskinesier som forekommer hos ca. 19 % av pasientene, gastrointestinale symptomer inkludert kvalme og diaré som forekommer hos henholdsvis ca. 15 % og 12 % av pasientene, smerter i muskler, muskel-skjelett og bindevev som forekommer hos ca. 12 % av pasientene, og ufarlig rødbrun misfarging av urin (kromaturi) som forekommer hos ca. 10 % av pasientene. Alvorlige tilfeller av gastrointestinal blødning (mindre vanlige) og angioødem (sjeldne) har blitt observert i kliniske studier med Stalevo eller entakapon kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer. Alvorlig hepatitt med hovedsakelig kolestatiske trekk, rabdomyolyse og nevroleptisk malignt syndrom kan oppstå med Stalevo selv om ingen tilfeller har blitt sett i data fra kliniske studier.

b. Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger, oppført i tabell 1, har blitt samlet fra både 11 dobbeltblinde, kliniske studier med 3230 pasienter (1810 behandlet med Stalevo eller entakapon kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer og 1420 behandlet med placebo kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer eller kabergolin kombinert med levodopa/dekarboksylasehemmer) og fra data på kombinasjonen entakapon og levodopa/dekarboksylasehemmer innhentet etter markedsføring etter at entakapon kom på markedet.

Bivirkningene er rangert etter hyppighet med de mest hyppige først og etter følgende inndeling: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data, siden ingen sikre estimater kan trekkes ut fra kliniske eller epidemiologiske studier).

Tabell 1. Bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Anemi
Mindre vanlige: Trombocytopeni

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Vekttap*, redusert appetitt*

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Depresjon, hallusinasjoner, forvirring*, unormale drømmer*, angst, insomnia
Mindre vanlige: Psykoser, agitasjon*
Ikke kjent: Suicidal oppførsel

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Dyskinesier*
Vanlige: Forverring av Parkinsons sykdom (f.eks. bradykinesi), tremor, av-og-på fenomen, dystoni, mental svekkelse, (f. eks. svekket hukommelse, demens), søvnighet, svimmelhet*, hodepine
Ikke kjent: Nevroleptisk malignt syndrom*

Øyesykdommer

Vanlige: Sløret syn

Hjertesykdommer

- Vanlige: Iskemiske hjertesykdommer bortsett fra myokardinfarkt (f.eks. angina pectoris)**,
uregelmessig hjerterytme
- Mindre vanlige: Myokardinfarkt**

Karsykdommer

- Vanlige: Ortostatisk hypotensjon, hypertensjon
- Mindre vanlige: Gastrointestinal blødning

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

- Vanlige: Dyspné

Gastrointestinale sykdommer

- Svært vanlige: Diaré*, kvalme*
- Vanlige: Konstipasjon*, oppkast*, dyspepsi, abdominalsmerter og -ubehag*, munntørret*
- Mindre vanlige: Kolitt*, dysfagi

Sykdommer i lever og galleveier

- Mindre vanlige: Unormale leverfunksjonstester*
- Ikke kjent: Hepatitt hovedsakelig med kolestatisk trekk (se pkt. 4.4)*

Hud- og underhudssykdommer

- Vanlige: Utslett*, hyperhidrose
- Mindre vanlige: Misfarging av annet enn urin (f.eks. hud, negler, hår, svette)*
- Sjeldne: Angionevrotisk ødem
- Ikke kjent: Urtikaria*

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

- Svært vanlig: Smerter i muskler, muskel-skjelett og bindevev*
- Vanlige: Muskelkramper, leddsmerter
- Ikke kjent: Rabdomyolyse*

Sykdommer i nyre- og urinveier

- Svært vanlige: Kromaturi*
- Vanlige: Urinveisinfeksjon
- Mindre vanlige: Urinretensjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

- Vanlige: Brystsmerter, perifere ødemer, fall, ustø gange, asteni, utmattelse
- Mindre vanlige: Dårlig allmenntilstand

*Bivirkninger som hovedsakelig er knyttet til entakapon eller forekommer hyppigere (ved frekvensdifferanse på minst 1 % i data fra kliniske studier) med entakapon enn levodopa/dekarboksylasehemmer alene. Se punkt c.

**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 ”end-of-dose”-fluktuasjoner.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger som hovedsakelig er knyttet til entakapon eller er hyppigere med entakapon enn med levodopa/dekarboksylasehemmer alene er merket med en stjerne i tabell 1, pkt. 4.8b. Noen av disse bivirkningene er relatert til den økte dopaminerge aktiviteten (f.eks. dyskinesi, kvalme og oppkast) og forekommer oftest i begynnelsen av behandlingen. Reduksjon av levodopadose reduserer alvorlighetsgraden og hyppigheten av disse dopaminerge reaksjoner. Noen få bivirkninger er kjent for å være direkte knyttet til virkestoffet entakapon inkludert diaré og rødbrun misfarging av urin.

Entakapon kan i enkelte tilfeller også forårsake misfarging av f.eks. hud, negler, hår og svette. Andre bivirkninger med stjerne i tabell 1, pkt. 4.8b er merket basert på at de enten forekommer hyppigere (ved frekvensforskjell på minst 1 %) i data fra kliniske studier med entakapon enn for levodopa/dekarboksylasehemmer alene eller at det er mottatt individuelle sikkerhetsrapporter etter at entakapon kom på markedet.

Kramper har vært sjeldent observert med levodopa/karbidopa, men det er imidlertid ikke funnet årsakssammenheng knyttet til behandling med levodopa/karbidopa.

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 som inneholder levodopa, inklusive Stalevo (se pkt. 4.4).

Entakapon har sammen med levodopa blitt assosiert til isolerte tilfeller av omfattende somnolens på dagtid og plutselig innsettende søvnepisoder.

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 høyeste daglige dose av levodopa og entakapon henholdsvis er 10 000 mg og 40 000 mg. Akutte symptomer og tegn ved overdosering inkluderer agitasjon, forvirring, koma, bradykardi, ventrikulær takykardi, Cheyne-Stokes respirasjon, misfarging av hud, tunge og øyets bindehinne samt kromaturi. Behandling av akutt overdose med Stalevo er den samme som ved akutt overdose med levodopa. Pyridoxin har imidlertid ingen effekt mot virkningene av Stalevo. Sykehusinnleggelse anbefales og generelle støttetiltak bør igangsettes med umiddelbar magetømming og gjentatte doser med medisinsk kull over tid. Dette kan spesielt øke eliminasjonen av entakapon ved å redusere absorpsjonen/reabsorpsjonen fra gastrointestinaltraktus. Tilstrekkelig respirasjon, sirkulasjon og nyrefunksjon bør overvåkes nøye og tilpassede støttetiltak benyttes. EKG-overvåking bør igangsettes, og pasienten bør følges nøye med hensyn på mulig utvikling av arytmier. Behandling med antiarytmika bør gis ved behov. Muligheten for at pasienten har tatt andre legemidler i tillegg til Stalevo bør tas med i vurderingen. Nyten av dialysebehandling ved overdosering er ikke kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, dopa og dopaderivater, ATC-kode: N04B A03

I henhold til rådende oppfatning er symptomer ved Parkinsons sykdom knyttet til mangel på dopamin i corpus striatum. Dopamin krysser ikke blod-hjerne-barrieren. Levodopa, forløper til dopamin, krysser blod-hjerne-barrieren og reduserer symptomene knyttet til sykdommen. Levodopa metaboliseres i stor grad perifert, og bare en liten del av gitt dose når derfor sentralnervesystemet når levodopa administreres uten hemmere av metabolske enzymer.

Karbidopa og benserazid er perifere dekarboksylasehemmere som reduserer den perifere metabolismen av levodopa til dopamin, og mer levodopa er derfor tilgjengelig for hjernen. Når dekarboksyleringen av levodopa reduseres ved samtidig administrering av en dekarboksylasehemmer, kan en lavere dose av levodopa benyttes, og forekomsten av bivirkninger, slik som kvalme, reduseres.

Ved å hemme dekarboksylase med en dekarboksylasehemmer blir katekol-O-metyltransferase (COMT) hovedmetabolismeveien for levodopa perifert og katalyserer omdannelsen av levodopa til 3-O-metyldopa (3-OMD), en potensielt skadelig metabolitt av levodopa. Entakapon er en reversibel, spesifikk og i hovedsak perifertvirkende COMT-hemmer beregnet for samtidig administrering med levodopa. Entakapon reduserer clearance av levodopa fra blodet og fører til økt areal under kurven (AUC) i den farmakokinetiske profilen av levodopa. Som et resultat av dette forsterkes og forlenges den kliniske responsen av hver levodopadose.

De terapeutiske effektene av Stalevo er vist i to fase III dobbeltblinde-studier hvor 376 pasienter med Parkinsons sykdom med motoriske "end-of-dose"-fluktuasjoner ble behandlet med entakapon eller placebo med hver av dosene med levodopa/dekarboksylasehemmer. Daglig "on-tid" med eller uten entakapon ble registrert i dagbøker av pasientene. I den første studien økte entakapon gjennomsnittlig «on-tid» med 1 time og 20 minutter (CI_{95%} 45 minutter, 1 time 56 minutter) fra "baseline". Dette tilsvarer en økning på 8,3 % i andel av daglig "on-tid". Tilsvarende var reduksjon av daglig "off-tid" 24 % i entakapongruppen og 0 % i placebogruppen. I den andre studien økte gjennomsnittlig andel av daglig "on-tid" med 4,5 % (CI_{95%} 0,93 %, 7,97 %) fra "baseline". Dette kan overføres til en gjennomsnittlig økning i daglig "on-tid" på 35 minutter. Tilsvarende ble daglig "off-tid" redusert med 18 % med entakapon og 5 % med placebo. Effektene av Stalevo-tabletter er tilsvarende entakapon 200 mg tabletter administrert samtidig med markedsførte standard formulerte preparater med karbidopa/levodopa i tilsvarende doser, og disse resultatene kan derfor også anvendes for å beskrive effekten av Stalevo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Virkestoffenes generelle egenskaper

Absorpsjon/distribusjon: Det er betydelige inter- og intraindividuelle variasjoner med hensyn på absorpsjon av levodopa, karbidopa og entakapon. Både levodopa og entakapon absorberes og elimineres raskt. Karbidopa absorberes og elimineres noe mer langsomt enn levodopa. Biotilgjengeligheten for levodopa er 15-33 %, for karbidopa 40-70 % og for entakapon 35 % etter en peroral dose på 200 mg, når disse gis hver for seg, uten de to andre virkestoffene. Måltider som inneholder mye store nøytrale aminosyrer kan forsinke og redusere absorpsjonen av levodopa. Absorpsjonen av entakapon påvirkes ikke i betydelig grad av mat. Distribusjonsvolumene for både levodopa (Vd 0,36-1,6 liter/kg) og entakapon (Vd_{ss} 0,27 liter/kg) er relativt små, og for karbidopa er det ingen tilgjengelige data.

Levodopa er bare i liten grad, ca. 10-30 %, bundet til plasmaproteiner, karbidopa er bundet ca. 36 %, mens entakapon i høy grad er bundet til plasmaproteiner (ca. 98 %), i hovedsak til serumalbumin. Ved terapeutiske konsentrasjoner erstatter ikke entakapon andre sterkt bundne legemidler (f.eks. warfarin, salisylsyre, fenybutazon eller diazepam), og erstattes heller ikke i særlig grad av noen av disse legemidlene ved terapeutiske eller høyere konsentrasjoner.

Biotransformasjon og eliminasjon: Levodopa metaboliseres i stor grad til forskjellige metabolitter, der dekarboksylering ved dopadekarboksylase (DDC) og O-metylering ved katekol-O-metyltransferase (COMT) er de viktigste metabolismeveiene.

Karbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter som skilles ut i urinen som glukuronider og ikke-konjugerte komponenter. Uforandret karbidopa utgjør 30 % av det som totalt skilles ut i urinen.

Entakapon metaboliseres nesten fullstendig før utskillelse via urinen (10-20 %) og via galle og fæces (80-90 %). Hovedmetabolismeveien er glukuronidering av entakapon og dens aktive metabolitt, cis-isomeren, som utgjør ca. 5 % av total plasmamengde.

Total clearance for levodopa ligger i området 0,55-1,38 liter/kg/time og for entakapon i området 0,70 liter/kg/time. Halveringstiden ved eliminasjon (t_{1/2}) er 0,6-1,3 timer for levodopa, 2-3 timer for karbidopa og 0,4-0,7 timer for entakapon når de er administrert hver for seg.

Pga. kort halveringstid ved eliminasjon oppstår det ingen reell akkumulering av levodopa eller entakapon ved gjentatt administrering.

Data fra *in vitro*-studier med humane levermikrosomale preparater indikerer at entakapon hemmer cytokrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entakapon viste lite eller ingen hemming av andre typer P450 isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A OG CYP2C19), se pkt. 4.5.

Egenskaper hos pasienter

Eldre personer: Absorpsjonen av levodopa, administrert uten karbidopa og entakapon, er større og elimineringen saktere hos eldre personer enn hos yngre personer. Imidlertid er absorpsjonen av levodopa lik for eldre personer og yngre personer når karbidopa kombineres med levodopa, men AUC er fremdeles 1,5 ganger større hos eldre personer pga. redusert dekarboksylasehemmer-aktivitet og lavere clearance ved høyere alder. Det er ingen signifikant forskjell i AUC for karbidopa eller entakapon mellom yngre (45-64 år) og eldre personer (65-75 år).

Kjønn: Biotilgjengeligheten av levodopa er signifikant høyere hos kvinner enn hos menn. I farmakokinetiske studier med Stalevo var biotilgjengeligheten av levodopa høyere for kvinner enn for menn, hovedsakelig pga. forskjellen i kroppsvekt, mens det var ingen kjønnsforskjeller med karbidopa og entakapon.

Nedsatt leverfunksjon: Metabolismen av entakapon er redusert hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon ("Child-Pugh" klasse A og B), og dette fører til økt plasmakonsentrasjon av entakapon både i absorpsjons- og eliminasjonsfasene (se punktene 4.2 og 4.3). Der er ikke rapportert spesielle farmakokinetikkstudier av karbidopa og levodopa hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men det er imidlertid anbefalt å administrere Stalevo med forsiktighet til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon: Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken til entakapon. Det er ikke rapportert spesielle farmakokinetikkstudier på levodopa og karbidopa i pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Et lengre doseringsintervall med Stalevo bør imidlertid vurderes for pasienter som gjennomgår dialysebehandling (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for levodopa, karbidopa og entakapon utprøvd alene eller i kombinasjon indikerer ingen spesiell fare for menneske basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering av entakapon ble det observert anemi, som mest sannsynlig oppsto pga. entakapons egenskaper for chelatbinding med jern. Med hensyn på reproduksjonstoksitet for entakapon ble det observert redusert fostervekt og en svakt forsinket benutvikling hos kaniner som ble eksponert for systemiske nivåer i det terapeutiske området. Både levodopa og kombinasjoner av karbidopa og levodopa har forårsaket viscerale og skjelettdeformasjoner i kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Mannitol (E 421)
Povidon K 30 (E 1201)

Filmdrasjering:

Glyserol 85 % (E 422)
Hypromellose
Magnesiumstearat
Polysorbat 80
Rødt jernoksid (E 172)
Sukrose
Titandioksid (E 171)

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)

HDPE-flaske med et barnesikret PP-lokk.

Pakningsstørrelser:

10, 30, 100, 130 og 175 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/03/260/019-023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. oktober 2003

Dato for siste fornyelse: 17. oktober 2008

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA): <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

ETIKETT PÅ FLASKE OG TEKST PÅ YTRE KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter
levodopa/karbidopa/entakapon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg levodopa, 12,5 mg karbidopa og 200 mg entakapon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sukrose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
130 filmdrasjerte tabletter
175 filmdrasjerte tabletter
250 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI

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 SPESEIELLE 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/1/03/260/001 10 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/002 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/003 100 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/004 250 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/013 175 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/016 130 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

stalevo 50/12,5/200 mg

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

ETIKETT PÅ FLASKE OG TEKST PÅ YTRE KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Stalevo 75 mg/18,75 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter
levodopa/karbidopa/entakapon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg levodopa, 18,75 mg karbidopa og 200 mg entakapon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sukrose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
130 filmdrasjerte tabletter
175 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI

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/1/03/260/024 10 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/025 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/026 100 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/027 130 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/028 175 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

stalevo 75/18,75/200 mg

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

ETIKETT PÅ FLASKE OG TEKST PÅ YTRE KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Stalevo 100 mg/25 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter
levodopa/karbidopa/entakapon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg levodopa, 25 mg karbidopa og 200 mg entakapon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sukrose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
130 filmdrasjerte tabletter
175 filmdrasjerte tabletter
250 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI

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/1/03/260/005 10 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/006 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/007 100 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/008 250 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/014 175 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/017 130 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

stalevo 100/25/200 mg

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

ETIKETT PÅ FLASKE OG TEKST PÅ YTRE KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Stalevo 125 mg/31,25 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter
levodopa/karbidopa/entakapon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 125 mg levodopa, 31,25 mg karbidopa og 200 mg entakapon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sukrose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
130 filmdrasjerte tabletter
175 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI

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/1/03/260/029 10 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/030 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/031 100 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/032 130 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/033 175 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

stalevo 125/31,25/200 mg

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

ETIKETT PÅ FLASKE OG TEKST PÅ YTRE KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter
levodopa/karbidopa/entakapon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg levodopa, 37,5 mg karbidopa og 200 mg entakapon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sukrose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
130 filmdrasjerte tabletter
175 filmdrasjerte tabletter
250 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI

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 SPESEIELLE 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/1/03/260/009 10 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/010 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/011 100 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/012 250 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/015 175 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/018 130 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

stalevo 150/37,5/200 mg

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

ETIKETT PÅ FLASKE OG TEKST PÅ YTRE KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter
levodopa/karbidopa/entakapon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 175 mg levodopa, 43,75 mg karbidopa og 200 mg entakapon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sukrose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
130 filmdrasjerte tabletter
175 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI

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/1/03/260/034 10 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/035 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/036 100 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/037 130 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/038 175 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg

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

ETIKETT PÅ FLASKE OG TEKST PÅ YTRE KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter
levodopa/karbidopa/entakapon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg levodopa, 50 mg karbidopa og 200 mg entakapon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sukrose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
130 filmdrasjerte tabletter
175 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI

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/1/03/260/019 10 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/020 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/021 100 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/022 130 filmdrasjerte tabletter
EU/1/03/260/023 175 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

stalevo 200/50/200 mg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg tabletter, filmdrasjerte levodopa/karbidopa/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 Stalevo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Stalevo
3. Hvordan du bruker Stalevo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Stalevo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Stalevo er og hva det brukes mot

Stalevo inneholder tre virkestoffer (levodopa, karbidopa og entakapon) i en filmdrasjert tablett. Stalevo brukes til behandling av Parkinsons sykdom.

Parkinsons sykdom skyldes lavt nivå av et stoff i hjernen som kalles dopamin. Levodopa øker mengden dopamin og dermed reduseres symptomene ved Parkinsons sykdom. Karbidopa og entakapon forbedrer virkningen levodopa har på Parkinsons sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Stalevo

Bruk ikke Stalevo dersom du

- er allergisk overfor levodopa, karbidopa eller entakapon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- har trangvinklet glaukom (en øyesykdom)
- har en svulst i binyrene
- tar visse legemidler for behandling av depresjon (kombinasjoner av selektive MAO-A og MAO-B-hemmere, eller ikke-selektive MAO-hemmere)
- noen gang har hatt nevroleptisk malignt syndrom (NMS – dette er en sjelden reaksjon på legemidler som brukes til behandling av alvorlige mentale lidelser)
- noen gang har hatt rabdomyolyse (en sjelden muskellidelse)
- har en alvorlig leversykdom.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Stalevo dersom du har eller har hatt:

- hjerteinfarkt eller annen sykdom som gjelder hjerte, inkludert uregelmessig hjerterytme, eller sykdommer i blodårene
- astma eller andre lungesykdommer
- leverproblemer, fordi det kan være nødvendig å justere dosen din
- nyre- eller hormonrelaterte sykdommer
- magesår eller magekramper

- dersom du opplever vedvarende diaré. Rådfør deg med lege siden det kan være tegn på betennelse i tarmen.
- noen form for alvorlig mental lidelse, slik som psykose
- kronisk vidvinklet glaukom, fordi det kan være behov for å justere dosen din og det kan være behov for å måle trykket i øynene dine.

Rådfør deg med lege dersom du bruker:

- antipsykotika (legemidler til behandling av psykose)
- et legemiddel som kan forårsake lavt blodtrykk når du reiser deg opp fra stolen eller sengen. Du må være oppmerksom på at Stalevo kan forverre slike virkninger.

Rådfør deg med lege dersom du ved behandling med Stalevo:

- merker at musklene blir veldig stive eller rykker kraftig, eller du får kramper, blir opphisset, forvirret, får feber, høy puls eller store svingninger i blodtrykket. Hvis noe av dette oppstår, **må du kontakte lege øyeblikkelig**
- føler deg deprimert, har selvmordstanker eller legger merke til andre unormale forandringer i adferden din
- plutselig faller i søvn, eller hvis du føler deg svært søvning. Hvis dette skjer bør du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner (se også avsnittet Kjøring og bruk av maskiner)
- får ukontrollerte bevegelser eller disse blir verre etter at du begynte å bruke Stalevo. Hvis dette skjer, kan legen din endre doseringen av legemidlene du tar for behandling av Parkinsons sykdom, hvis det er behov for det
- får diaré. Overvåkning av din vekt anbefales for å unngå eventuelt stort vekttap.
- får anoreksi som forverres raskt, asteni (svakhet, utmattelse) og vekttap i løpet av en kort tidsperiode. Dersom dette inntreffer bør en generell medisinsk undersøkelse vurderes
- føler for å slutte med Stalevo, se avsnittet Dersom du avbryter behandling med Stalevo.

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.

Legen din kan finne det nødvendig å ta regelmessige laboratorieprøver ved behandling med Stalevo.

Dersom du skal foreta et kirurgisk inngrep, må du informere legen din om at du bruker Stalevo.

Stalevo anbefales ikke i behandling av såkalte ekstrapyramidale symptomer (f.eks. ufrivillige bevegelser, skjelvninger, muskelstivhet og muskelsammentrekninger) forårsaket av andre legemidler.

Barn og ungdom

Erfaring med Stalevo hos pasienter yngre enn 18 år er begrenset. Det anbefales derfor ikke å bruke Stalevo til barn.

Andre legemidler og Stalevo

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk ikke Stalevo dersom du bruker visse legemidler til behandling av depresjon (kombinasjoner av selektive MAO-A og MAO-B-hemmere, eller ikke-selektive MAO-hemmere).

Stalevo kan forsterke virkningene og bivirkningene av visse legemidler. Dette omfatter:

- legemidler mot depresjon slik som moklobemid, amitryptilin, desipramin, maprotilin, venlafaksin og paroksetin

- rimiterol og isoprenalin, som brukes til behandling av sykdommer i luftveiene
- adrenalin, som brukes til behandling av alvorlige allergiske reaksjoner
- noradrenalin, dopamin og dobutamin, som brukes til behandling av hjertesykdommer og lavt blodtrykk
- alfametyldopa, som brukes til behandling av høyt blodtrykk
- apomorfin, som brukes til behandling av Parkinsons sykdom.

Effekten av levodopa kan svekkes av visse legemidler. Disse er:

- dopaminantagonister som brukes til behandling av mentale lidelser, kvalme og oppkast
- fenytoin, som brukes til å forhindre kramper
- papaverin, som brukes som muskelavslappende.

Stalevo kan gjøre det vanskeligere for deg å fordøye jern. Ta derfor ikke Stalevo og jerntilskudd samtidig. Etter at du har tatt ett av preparatene skal du vente minst 2-3 timer før du tar det andre.

Inntak av Stalevo sammen med mat og drikke

Stalevo kan tas med eller uten mat.

For noen pasienter kan Stalevo tas dårligere opp i tarmen dersom den tas med eller kort tid etter proteinrik mat (slik som kjøtt, fisk, melkeprodukter, frø og nøtter). Rådfør deg med lege hvis du tror dette gjelder deg.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke amme når du får behandling med Stalevo.

Kjøring og bruk av maskiner

Stalevo kan senke blodtrykket ditt, og du kan da føle deg ør eller svimmel. Du må derfor være spesielt forsiktig når du kjører eller bruker verktøy eller maskiner.

Dersom du føler deg veldig søvnig, eller dersom du oppdager at du plutselig faller i søvn, skal du vente til du føler deg helt våken før du kjører eller gjør noe annet som krever at du er våken. Hvis ikke kan du utsette deg selv eller andre for risiko for alvorlig skade eller død.

Stalevo inneholder sukrose

Stalevo inneholder sukrose (1,2 mg/tablett). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Stalevo

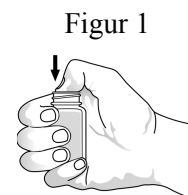
Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne og eldre personer:

- Legen din vil informere deg nøyaktig om hvor mange Stalevo-tabletter du skal ta hver dag.
- Tablettene skal ikke deles eller knuses i mindre deler.
- Du skal bare ta én tablett per gang.
- Avhengig av hvordan behandlingen virker på deg, kan legen foreslå en høyere eller lavere dose. Dersom du bruker Stalevo 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 eller 150 mg/37,5 mg/200 mg tabletter, skal du ikke ta mer enn 10 tabletter per dag.

Hvis du mener at virkningen av Stalevo er for kraftig eller for svak, eller du opplever mulige bivirkninger, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

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



Dersom du tar for mye av Stalevo

Dersom du ved uhell har tatt flere Stalevo-tabletter enn du burde, kontakt umiddelbart lege eller apotek. I tilfelle av en overdose kan du føle deg forvirret og opphisset, hjertet kan slå saktere eller fortære enn normalt, eller fargen på hud, tunge, øyne eller urin kan endre seg.

Dersom du har glemt å ta Stalevo

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

Dersom det er mer enn 1 time til den neste dosen:

Ta én tablett så snart du husker det og den neste til vanlig tid.

Dersom det er mindre enn 1 time til den neste dosen:

Ta én tablett så snart du husker det, vent 1 time, og så ta en ny tablett. Etter dette kan du fortsette som vanlig.

Det må alltid være minst én time mellom hver Stalevo-tablett for å unngå mulige bivirkninger.

Dersom du avbryter behandling med Stalevo

Slutt ikke å ta Stalevo uten at legen din har gitt deg beskjed om dette. I slike tilfeller kan det være nødvendig for legen å justere dosen av de andre legemidlene mot Parkinsons sykdom, spesielt levodopa, for å kontrollere symptomene dine godt nok. Dersom du plutselig slutter å bruke Stalevo og andre legemidler mot Parkinsons sykdom kan dette føre til bivirkninger.

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. Mange av bivirkningene kan dempes ved å justere dosen.

Dersom du under behandling med Stalevo opplever følgende symptomer, **må du kontakte lege umiddelbart:**

- Musklene blir veldig stive eller rykker kraftig, eller du får skjelvninger, blir opphisset, forvirret, får feber, høy puls eller store blodtrykkssvingninger. Dette kan være symptomer på nevroleptisk malignt syndrom (NMS, en sjelden, alvorlig reaksjon på legemidler som brukes til behandling av lidelser i sentralnervesystemet) eller rabdomyolyse (en sjelden, alvorlig muskelsykdom).
- Allergisk reaksjon, tegn kan være elveblest (neslefeber), kløe, utslett, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg. Dette kan medføre puste- eller svelgeproblemer.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- ukontrollerte bevegelser (dyskinesier)
- kvalme
- ufarlig rødbrun misfarging av urinen
- muskelsmerte

- diaré

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- ørhet eller besvimelse på grunn av lavt blodtrykk, høyt blodtrykk
- forverring av parkinsonsymptomer, svimmelhet, søvnighet
- oppkast, magesmerter og ubehag, halsbrann, munntørrehet, forstoppelse
- søvnproblemer, hallusinasjoner, forvirring, unormale drømmer (inkludert mareritt), tretthet
- mentale forandringer, inkludert problemer med hukommelse, angst og depresjon (kan inkludere selvmordstanker)
- hjerte- eller karsykdommer (f.eks. brystmerter), uregelmessig puls eller hjerterytme
- oftere episoder hvor man faller
- kortpustethet
- økt svetting, utslett
- muskelkramper, hevelse i bena
- sløret syn
- anemi
- redusert appetitt, redusert vekt
- hodepine, leddsmerter
- urinveisinfeksjon

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- hjerteinfarkt
- blødninger i mage/tarm
- endringer i antall blodceller (kan føre til blødninger og unormale leverfunksjonstester)
- kramper
- følelse av uro
- psykotiske symptomer
- kolitt (betennelse i tykktarmen)
- misfarging av annet enn urin (f.eks. hud, negler, hår, svette)
- problemer med å svelge
- problemer med å late vannet

Følgende bivirkninger er også rapportert:

- leverbetennelse (hepatitt)
- kløe

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 alvorlige eller personlige 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 noe av adferden ovenfor; de vil diskutere måter å håndtere eller redusere symptomene.

Melding av bivirkninger

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 Stalevo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. 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 Stalevo

- Virkestoffer i Stalevo er levodopa, karbidopa og entakapon.
- Hver Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg tablett inneholder 50 mg levodopa, 12,5 mg karbidopa og 200 mg entakapon.
- Hjelpetoffer i tablettkjernen er krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, maisstivelse, mannitol (E 421), povidon (E 1201).
- Hjelpetoffer i filmdrasjeringen er glyserol (85 %) (E 422), hypromellose, magnesiumstearat, polysorbat 80, rødt jernoksid (E 172), sukrose, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172).

Hvordan Stalevo ser ut og innholdet i pakningen

Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg: brunrøde eller grårøde, runde, konvekse filmdrasjerte tabletter uten delestrek merket "LCE 50" på den ene siden.

Stalevo finnes i seks forskjellige pakningsstørrelser (10, 30, 100, 130, 175 og 250 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

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

UAB Orion Pharma
Tel. +370 5 276 9499

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 911 273 0

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: +45 8614 0000

Deutschland

Orion Pharma GmbH
Tel: +49 40 899 689-0

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: +372 66 44 551

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 21222872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: +47 40 00 42 10

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Orion Pharma Poland Sp z.o.o.
Tel.: + 48 22 8333177, 8321036

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

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, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Stalevo 75 mg/18,75 mg/200 mg tabletter, filmdrasjerte levodopa/karbidopa/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 Stalevo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Stalevo
3. Hvordan du bruker Stalevo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Stalevo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Stalevo er og hva det brukes mot

Stalevo inneholder tre virkestoffer (levodopa, karbidopa og entakapon) i en filmdrasjert tablett. Stalevo brukes til behandling av Parkinsons sykdom.

Parkinsons sykdom skyldes lavt nivå av et stoff i hjernen som kalles dopamin. Levodopa øker mengden dopamin og dermed reduseres symptomene ved Parkinsons sykdom. Karbidopa og entakapon forbedrer virkningen levodopa har på Parkinsons sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Stalevo

Bruk ikke Stalevo dersom du

- er allergisk overfor levodopa, karbidopa eller entakapon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- har trangvinklet glaukom (en øyesykdom)
- har en svulst i binyrene
- tar visse legemidler for behandling av depresjon (kombinasjoner av selektive MAO-A og MAO-B-hemmere, eller ikke-selektive MAO-hemmere)
- noen gang har hatt nevroleptisk malignt syndrom (NMS – dette er en sjelden reaksjon på legemidler som brukes til behandling av alvorlige mentale lidelser)
- noen gang har hatt rabdomyolyse (en sjelden muskellidelse)
- har en alvorlig leversykdom.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Stalevo dersom du har eller har hatt:

- hjerteinfarkt eller annen sykdom som gjelder hjerte, inkludert uregelmessig hjerterytme, eller sykdommer i blodårene
- astma eller andre lungesykdommer
- leverproblemer, fordi det kan være nødvendig å justere dosen din
- nyre- eller hormonrelaterte sykdommer
- magesår eller magekramper

- dersom du opplever vedvarende diaré. Rådfør deg med lege siden det kan være tegn på betennelse i tarmen.
- noen form for alvorlig mental lidelse, slik som psykose
- kronisk vidvinklet glaukom, fordi det kan være behov for å justere dosen din og det kan være behov for å måle trykket i øynene dine.

Rådfør deg med lege dersom du bruker:

- antipsykotika (legemidler til behandling av psykose)
- et legemiddel som kan forårsake lavt blodtrykk når du reiser deg opp fra stolen eller sengen. Du må være oppmerksom på at Stalevo kan forverre slike virkninger.

Rådfør deg med lege dersom du ved behandling med Stalevo:

- merker at musklene blir veldig stive eller rykker kraftig, eller du får kramper, blir opphisset, forvirret, får feber, høy puls eller store svingninger i blodtrykket. Hvis noe av dette oppstår, **må du kontakte lege øyeblikkelig**
- føler deg deprimert, har selvmordstanker eller legger merke til andre unormale forandringer i adferden din
- plutselig faller i søvn, eller hvis du føler deg svært søvning. Hvis dette skjer bør du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner (se også avsnittet Kjøring og bruk av maskiner)
- får ukontrollerte bevegelser eller disse blir verre etter at du begynte å bruke Stalevo. Hvis dette skjer, kan legen din endre doseringen av legemidlene du tar for behandling av Parkinsons sykdom, hvis det er behov for det
- får diaré. Overvåkning av din vekt anbefales for å unngå eventuelt stort vekttap.
- får anoreksi som forverres raskt, asteni (svakhet, utmattelse) og vekttap i løpet av en kort tidsperiode. Dersom dette inntreffer bør en generell medisinsk undersøkelse vurderes
- føler for å slutte med Stalevo, se avsnittet Dersom du avbryter behandling med Stalevo.

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.

Legen din kan finne det nødvendig å ta regelmessige laboratorieprøver ved behandling med Stalevo.

Dersom du skal foreta et kirurgisk inngrep, må du informere legen din om at du bruker Stalevo.

Stalevo anbefales ikke i behandling av såkalte ekstrapyramidale symptomer (f.eks. ufrivillige bevegelser, skjelvninger, muskelstivhet og muskelsammentrekninger) forårsaket av andre legemidler.

Barn og ungdom

Erfaring med Stalevo hos pasienter yngre enn 18 år er begrenset. Det anbefales derfor ikke å bruke Stalevo til barn.

Andre legemidler og Stalevo

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk ikke Stalevo dersom du bruker visse legemidler til behandling av depresjon (kombinasjoner av selektive MAO-A og MAO-B-hemmere, eller ikke-selektive MAO-hemmere).

Stalevo kan forsterke virkningene og bivirkningene av visse legemidler. Dette omfatter:

- legemidler mot depresjon slik som moklobemid, amitryptilin, desipramin, maprotilin, venlafaksin og paroksetin

- rimiterol og isoprenalin, som brukes til behandling av sykdommer i luftveiene
- adrenalin, som brukes til behandling av alvorlige allergiske reaksjoner
- noradrenalin, dopamin og dobutamin, som brukes til behandling av hjertesykdommer og lavt blodtrykk
- alfametyldopa, som brukes til behandling av høyt blodtrykk
- apomorfin, som brukes til behandling av Parkinsons sykdom.

Effekten av levodopa kan svekkes av visse legemidler. Disse er:

- dopaminantagonister som brukes til behandling av mentale lidelser, kvalme og oppkast
- fenytoin, som brukes til å forhindre kramper
- papaverin, som brukes som muskelavslappende.

Stalevo kan gjøre det vanskeligere for deg å fordøye jern. Ta derfor ikke Stalevo og jerntilskudd samtidig. Etter at du har tatt ett av preparatene skal du vente minst 2-3 timer før du tar det andre.

Inntak av Stalevo sammen med mat og drikke

Stalevo kan tas med eller uten mat.

For noen pasienter kan Stalevo tas dårligere opp i tarmen dersom den tas med eller kort tid etter proteinrik mat (slik som kjøtt, fisk, melkeprodukter, frø og nøtter). Rådfør deg med lege hvis du tror dette gjelder deg.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke amme når du får behandling med Stalevo.

Kjøring og bruk av maskiner

Stalevo kan senke blodtrykket ditt, og du kan da føle deg ør eller svimmel. Du må derfor være spesielt forsiktig når du kjører eller bruker verktøy eller maskiner.

Dersom du føler deg veldig søvnig, eller dersom du oppdager at du plutselig faller i søvn, skal du vente til du føler deg helt våken før du kjører eller gjør noe annet som krever at du er våken. Hvis ikke kan du utsette deg selv eller andre for risiko for alvorlig skade eller død.

Stalevo inneholder sukrose

Stalevo inneholder sukrose (1,4 mg/tablett). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Stalevo

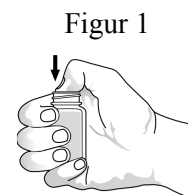
Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne og eldre personer:

- Legen din vil informere deg nøyaktig om hvor mange Stalevo-tabletter du skal ta hver dag.
- Tablettene skal ikke deles eller knuses i mindre deler.
- Du skal bare ta én tablett per gang.
- Avhengig av hvordan behandlingen virker på deg, kan legen foreslå en høyere eller lavere dose. Dersom du bruker Stalevo 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 eller 150 mg/37,5 mg/200 mg tabletter, skal du ikke ta mer enn 10 tabletter per dag.

Hvis du mener at virkningen av Stalevo er for kraftig eller for svak, eller du opplever mulige bivirkninger, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

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



Dersom du tar for mye av Stalevo

Dersom du ved uhell har tatt flere Stalevo-tabletter enn du burde, kontakt umiddelbart lege eller apotek. I tilfelle av en overdose kan du føle deg forvirret og opphisset, hjertet kan slå saktere eller forttere enn normalt, eller fargen på hud, tunge, øyne eller urin kan endre seg.

Dersom du har glemt å ta Stalevo

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

Dersom det er mer enn 1 time til den neste dosen:

Ta én tablett så snart du husker det og den neste til vanlig tid.

Dersom det er mindre enn 1 time til den neste dosen:

Ta én tablett så snart du husker det, vent 1 time, og så ta en ny tablett. Etter dette kan du fortsette som vanlig.

Det må alltid være minst én time mellom hver Stalevo-tablett for å unngå mulige bivirkninger.

Dersom du avbryter behandling med Stalevo

Slutt ikke å ta Stalevo uten at legen din har gitt deg beskjed om dette. I slike tilfeller kan det være nødvendig for legen å justere dosen av de andre legemidlene mot Parkinsons sykdom, spesielt levodopa, for å kontrollere symptomene dine godt nok. Dersom du plutselig slutter å bruke Stalevo og andre legemidler mot Parkinsons sykdom kan dette føre til bivirkninger.

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. Mange av bivirkningene kan dempes ved å justere dosen.

Dersom du under behandling med Stalevo opplever følgende symptomer, **må du kontakte lege umiddelbart:**

- Musklene blir veldig stive eller rykker kraftig, eller du får skjelvninger, blir opphisset, forvirret, får feber, høy puls eller store blodtrykkssvingninger. Dette kan være symptomer på nevroleptisk malignt syndrom (NMS, en sjelden, alvorlig reaksjon på legemidler som brukes til behandling av lidelser i sentralnervesystemet) eller rabdomyolyse (en sjelden, alvorlig muskelsykdom).
- Allergisk reaksjon, tegn kan være elveblest (neslefeber), kløe, utslett, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg. Dette kan medføre puste- eller svelgeproblemer.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- ukontrollerte bevegelser (dyskinesier)
- kvalme
- ufarlig rødbrun misfarging av urinen
- muskelsmerte

- diaré

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- ørhet eller besvimelse på grunn av lavt blodtrykk, høyt blodtrykk
- forverring av parkinsonsymptomer, svimmelhet, søvnighet
- oppkast, magesmerter og ubehag, halsbrann, munntørrehet, forstoppelse
- søvnproblemer, hallusinasjoner, forvirring, unormale drømmer (inkludert mareritt), tretthet
- mentale forandringer, inkludert problemer med hukommelse, angst og depresjon (kan inkludere selvmordstanker)
- hjerte- eller karsykdommer (f.eks. brystmerter), uregelmessig puls eller hjerterytme
- oftere episoder hvor man faller
- kortpustethet
- økt svetting, utslett
- muskelkramper, hevelse i bena
- sløret syn
- anemi
- redusert appetitt, redusert vekt
- hodepine, leddsmerter
- urinveisinfeksjon

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- hjerteinfarkt
- blødninger i mage/tarm
- endringer i antall blodceller (kan føre til blødninger og unormale leverfunksjonstester)
- kramper
- følelse av uro
- psykotiske symptomer
- kolitt (betennelse i tykktarmen)
- misfarging av annet enn urin (f.eks. hud, negler, hår, svette)
- problemer med å svelge
- problemer med å late vannet

Følgende bivirkninger er også rapportert:

- leverbetennelse (hepatitt)
- kløe

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 alvorlige eller personlige 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 noe av adferden ovenfor; de vil diskutere måter å håndtere eller redusere symptomene.

Melding av bivirkninger

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 Stalevo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. 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 Stalevo

- Virkestoffer i Stalevo er levodopa, karbidopa og entakapon.
- Hver Stalevo 75 mg/18,75 mg/200 mg tablett inneholder 75 mg levodopa, 18,75 mg karbidopa og 200 mg entakapon.
- Hjelpstoffer i tablettkjernen er krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, maisstivelse, mannitol (E 421), povidon (E 1201).
- Hjelpstoffer i filmdrasjeringen er glyserol (85 %) (E 422), hypromellose, magnesiumstearat, polysorbat 80, rødt jernoksid (E 172), sukrose, titandioksid (E 171).

Hvordan Stalevo ser ut og innholdet i pakningen

Stalevo 75 mg/18,75 mg/200 mg: lyst brunrøde, ovale filmdrasjerte tabletter merket "LCE 75" på den ene siden.

Stalevo 75 mg/18,75 mg/200 mg finnes i fem forskjellige pakningsstørrelser (10, 30, 100, 130 og 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

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

UAB Orion Pharma
Tel. +370 5 276 9499

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 911 273 0

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: +45 8614 0000

Deutschland

Orion Pharma GmbH
Tel: +49 40 899 689-0

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: +372 66 44 551

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 21222872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: +47 40 00 42 10

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Orion Pharma Poland Sp z.o.o.
Tel.: + 48 22 8333177, 8321036

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

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, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Stalevo 100 mg/25 mg/200 mg tabletter, filmdrasjerte levodopa/karbidopa/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 Stalevo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Stalevo
3. Hvordan du bruker Stalevo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Stalevo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Stalevo er og hva det brukes mot

Stalevo inneholder tre virkestoffer (levodopa, karbidopa og entakapon) i en filmdrasjert tablett. Stalevo brukes til behandling av Parkinsons sykdom.

Parkinsons sykdom skyldes lavt nivå av et stoff i hjernen som kalles dopamin. Levodopa øker mengden dopamin og dermed reduseres symptomene ved Parkinsons sykdom. Karbidopa og entakapon forbedrer virkningen levodopa har på Parkinsons sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Stalevo

Bruk ikke Stalevo dersom du:

- er allergisk overfor levodopa, karbidopa eller entakapon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- har trangvinklet glaukom (en øyesykdom)
- har en svulst i binyrene
- tar visse legemidler for behandling av depresjon (kombinasjoner av selektive MAO-A og MAO-B-hemmere, eller ikke-selektive MAO-hemmere)
- noen gang har hatt nevroleptisk malignt syndrom (NMS – dette er en sjelden reaksjon på legemidler som brukes til behandling av alvorlige mentale lidelser)
- noen gang har hatt rabdomyolyse (en sjelden muskellidelse).
- har en alvorlig leversykdom.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Stalevo dersom du har eller har hatt:

- hjerteinfarkt eller annen sykdom som gjelder hjerte, inkludert uregelmessig hjerterytme, eller sykdommer i blodårene
- astma eller andre lungesykdommer
- leverproblemer, fordi det kan være nødvendig å justere dosen din
- nyre- eller hormonrelaterte sykdommer
- magesår eller magekramper

- dersom du opplever vedvarende diaré. Rådfør deg med lege siden det kan være tegn på betennelse i tarmen.
- noen form for alvorlig mental lidelse, slik som psykose
- kronisk vidvinklet glaukom, fordi det kan være behov for å justere dosen din og det kan være behov for å måle trykket i øynene dine.

Rådfør deg med lege dersom du bruker:

- antipsykotika (legemidler til behandling av psykose)
- et legemiddel som kan forårsake lavt blodtrykk når du reiser deg opp fra stolen eller sengen. Du må være oppmerksom på at Stalevo kan forverre slike virkninger.

Rådfør deg med lege dersom du ved behandling med Stalevo:

- merker at musklene blir veldig stive eller rykker kraftig, eller du får kramper, blir opphisset, forvirret, får feber, høy puls eller store svingninger i blodtrykket. Hvis noe av dette oppstår, **må du kontakte lege øyeblikkelig**
- føler deg deprimert, har selvmordstanker eller legger merke til andre unormale forandringer i adferden din
- plutselig faller i søvn, eller hvis du føler deg svært søvning. Hvis dette skjer bør du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner (se også avsnittet Kjøring og bruk av maskiner)
- får ukontrollerte bevegelser eller disse blir verre etter at du begynte å bruke Stalevo. Hvis dette skjer, kan legen din endre doseringen av legemidlene du tar for behandling av Parkinsons sykdom, hvis det er behov for det
- får diaré. Overvåkning av din vekt anbefales for å unngå eventuelt stort vekttap.
- får anoreksi som forverres raskt, asteni (svakhet, utmattelse) og vekttap i løpet av en kort tidsperiode. Dersom dette inntreffer bør en generell medisinsk undersøkelse vurderes
- føler for å slutte med Stalevo, se avsnittet Dersom du avbryter behandling med Stalevo.

Kontakt lege dersom du eller familien din/omsorgsyrer 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.

Legen din kan finne det nødvendig å ta regelmessige laboratorieprøver ved behandling med Stalevo.

Dersom du skal foreta et kirurgisk inngrep, må du informere legen din om at du bruker Stalevo.

Stalevo anbefales ikke i behandling av såkalte ekstrapyramidale symptomer (f.eks. ufrivillige bevegelser, skjelvninger, muskelstivhet og muskelsammentrekninger) forårsaket av andre legemidler.

Barn og ungdom

Erfaring med Stalevo hos pasienter yngre enn 18 år er begrenset. Det anbefales derfor ikke å bruke Stalevo til barn.

Andre legemidler og Stalevo

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk ikke Stalevo dersom du bruker visse legemidler til behandling av depresjon (kombinasjoner av selektive MAO-A og MAO-B-hemmere, eller ikke-selektive MAO-hemmere).

Stalevo kan forsterke virkningene og bivirkningene av visse legemidler. Dette omfatter:

- legemidler mot depresjon slik som moklobemid, amitryptilin, desipramin, maprotilin, venlafaksin og paroksetin
- rimiterol og isoprenalin, som brukes til behandling av sykdommer i luftveiene

- adrenalin, som brukes til behandling av alvorlige allergiske reaksjoner
- noradrenalin, dopamin og dobutamin, som brukes til behandling av hjertesykdommer og lavt blodtrykk
- alfametyldopa, som brukes til behandling av høyt blodtrykk
- apomorfin, som brukes til behandling av Parkinsons sykdom.

Effekten av levodopa kan svekkes av visse legemidler. Disse er:

- dopaminantagonister som brukes til behandling av mentale lidelser, kvalme og oppkast
- fenytoin, som brukes til å forhindre kramper
- papaverin, som brukes som muskelavslappende

Stalevo kan gjøre det vanskeligere for deg å fordøye jern. Ta derfor ikke Stalevo og jerntilskudd samtidig. Etter at du har tatt ett av preparatene skal du vente minst 2-3 timer før du tar det andre.

Inntak av Stalevo sammen med mat og drikke

Stalevo kan tas med eller uten mat.

For noen pasienter kan Stalevo tas dårligere opp i tarmen dersom den tas med eller kort tid etter proteinrik mat (slik som kjøtt, fisk, melkeprodukter, frø og nøtter). Rådfør deg med lege hvis du tror dette gjelder deg.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke amme når du får behandling med Stalevo.

Kjøring og bruk av maskiner

Stalevo kan senke blodtrykket ditt, og du kan da føle deg ør eller svimmel. Du må derfor være spesielt forsiktig når du kjører eller bruker verktøy eller maskiner.

Dersom du føler deg veldig søvnig, eller dersom du oppdager at du plutselig faller i søvn, skal du vente til du føler deg helt våken før du kjører eller gjør noe annet som krever at du er våken. Hvis ikke kan du utsette deg selv eller andre for risiko for alvorlig skade eller død.

Stalevo inneholder sukrose

Stalevo inneholder sukrose (1,6 mg/tablett). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Stalevo

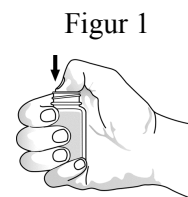
Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne og eldre personer:

- Legen din vil informere deg nøyaktig om hvor mange Stalevo-tabletter du skal ta hver dag.
- Tablettene skal ikke deles eller knuses i mindre deler
- Du skal bare ta én tablett per gang.
- Avhengig av hvordan behandlingen virker på deg, kan legen foreslå en høyere eller lavere dose.
- Dersom du bruker Stalevo 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 eller 150 mg/37,5 mg/200 mg tabletter, skal du ikke ta mer enn 10 tabletter per dag.

Hvis du mener at virkningen av Stalevo er for kraftig eller for svak, eller du opplever mulige bivirkninger, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

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



Dersom du tar for mye av Stalevo

Dersom du ved uhell har tatt flere Stalevo-tabletter enn du burde, kontakt umiddelbart lege eller apotek. I tilfelle av en overdose kan du føle deg forvirret og opphisset, hjertet kan slå saktere eller fortære enn normalt, eller fargen på hud, tunge, øyne eller urin kan endre seg.

Dersom du har glemt å ta Stalevo

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

Dersom det er mer enn 1 time til den neste dosen:

Ta én tablett så snart du husker det og den neste til vanlig tid.

Dersom det er mindre enn 1 time til den neste dosen:

Ta én tablett så snart du husker det, vent 1 time, og så ta en ny tablett. Etter dette kan du fortsette som vanlig.

Det må alltid være minst én time mellom hver Stalevo-tablett for å unngå mulige bivirkninger.

Dersom du avbryter behandling med Stalevo

Slutt ikke å ta Stalevo uten at legen din har gitt deg beskjed om dette. I slike tilfeller kan det være nødvendig for legen å justere dosen av de andre legemidlene mot Parkinsons sykdom, spesielt levodopa, for å kontrollere symptomene dine godt nok. Dersom du plutselig slutter å bruke Stalevo og andre legemidler mot Parkinsons sykdom kan dette føre til bivirkninger.

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. Mange av bivirkningene kan dempes ved å justere dosen.

Dersom du under behandling med Stalevo opplever følgende symptomer, **må du kontakte lege umiddelbart:**

- Musklene blir veldig stive eller rykker kraftig, eller du får skjelvninger, blir opphisset, forvirret, får feber, høy puls eller store blodtrykkssvingninger. Dette kan være symptomer på nevroleptisk malignt syndrom (NMS, en sjelden, alvorlig reaksjon på legemidler som brukes til behandling av lidelser i sentralnervesystemet) eller rabdomyolyse (en sjelden, alvorlig muskelsykdom).
- Allergisk reaksjon, tegn kan være elveblest (neslefeber), kløe, utslett, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg. Dette kan medføre puste- eller svelgeproblemer.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- ukontrollerte bevegelser (dyskinesier)
- kvalme
- ufarlig rødbrun misfarging av urinen

- muskelsmerte
- diaré

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- ørhet eller besvimelse på grunn av lavt blodtrykk, høyt blodtrykk
- forverring av parkinsonsymptomer, svimmelhet, søvnighet
- oppkast, magesmerter og ubehag, halsbrann, munntørrehet, forstoppelse
- søvnproblemer, hallusinasjoner, forvirring, unormale drømmer (inkludert mareritt), tretthet
- mentale forandringer, inkludert problemer med hukommelse, angst og depresjon (kan inkludere selvmordstanker)
- hjerte- eller karsykdommer (f.eks. brystmerter), uregelmessig puls eller hjerterytme
- oftere episoder hvor man faller
- kortpustethet
- økt svetting, utslett
- muskelkramper, hevelse i bena
- sløret syn
- anemi
- redusert appetitt, redusert vekt
- hodepine, leddsmerter
- urinveisinfeksjon

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- hjerteinfarkt
- blødninger i mage/tarm
- endringer i antall blodceller (kan føre til blødninger og unormale leverfunksjonstester)
- kramper
- følelse av uro
- psykotiske symptomer
- kolitt (betennelse i tykktarmen)
- misfarging av annet enn urin (f.eks. hud, negler, hår, svette)
- problemer med å svelge
- problemer med å late vannet

Følgende bivirkninger er også rapportert:

- leverbetennelse (hepatitt)
- kløe

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 alvorlige eller personlige 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 noe av adferden ovenfor; de vil diskutere måter å håndtere eller redusere symptomene.

Melding av bivirkninger

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 Stalevo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. 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 Stalevo

- Virkestoffer i Stalevo er levodopa, karbidopa og entakapon.
- Hver Stalevo 100 mg/25 mg/200 mg tablett inneholder 100 mg levodopa, 25 mg karbidopa og 200 mg entakapon.
- Hjelpetoffer i tablettkjernen er krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, maisstivelse, mannitol (E 421), povidon (E 1201).
- Hjelpetoffer i filmdrasjeringen er glyserol (85 %) (E 422), hypromellose, magnesiumstearat, polysorbat 80, rødt jernoksid (E 172), sukrose, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172).

Hvordan Stalevo ser ut og innholdet i pakningen

Stalevo 100 mg/25 mg/200 mg: brunrøde eller grårøde, ovale filmdrasjerte tabletter uten delestrek merket "LCE 100" på den ene siden.

Stalevo finnes i seks forskjellige pakningsstørrelser (10, 30, 100, 130, 175 og 250 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

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

UAB Orion Pharma
Tel. +370 5 276 9499

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 911 273 0

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: +45 8614 0000

Deutschland

Orion Pharma GmbH
Tel: +49 40 899 689-0

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: +372 66 44 551

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 21222872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: +47 40 00 42 10

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Orion Pharma Poland Sp z.o.o.
Tel.: + 48 22 8333177, 8321036

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

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, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Stalevo 125 mg/31,25 mg/200 mg tabletter, filmdrasjerte levodopa/karbidopa/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 Stalevo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Stalevo
3. Hvordan du bruker Stalevo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Stalevo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Stalevo er og hva det brukes mot

Stalevo inneholder tre virkestoffer (levodopa, karbidopa og entakapon) i en filmdrasjert tablett. Stalevo brukes til behandling av Parkinsons sykdom.

Parkinsons sykdom skyldes lavt nivå av et stoff i hjernen som kalles dopamin. Levodopa øker mengden dopamin og dermed reduseres symptomene ved Parkinsons sykdom. Karbidopa og entakapon forbedrer virkningen levodopa har på Parkinsons sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Stalevo

Bruk ikke Stalevo dersom du:

- er allergisk overfor levodopa, karbidopa eller entakapon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- har trangvinklet glaukom (en øyesykdom)
- har en svulst i binyrene
- tar visse legemidler for behandling av depresjon (kombinasjoner av selektive MAO-A og MAO-B-hemmere, eller ikke-selektive MAO-hemmere)
- noen gang har hatt nevroleptisk malignt syndrom (NMS – dette er en sjelden reaksjon på legemidler som brukes til behandling av alvorlige mentale lidelser)
- noen gang har hatt rabdomyolyse (en sjelden muskellidelse).
- har en alvorlig leversykdom.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Stalevo dersom du har eller har hatt:

- hjerteinfarkt eller annen sykdom som gjelder hjerte, inkludert uregelmessig hjerterytme, eller sykdommer i blodårene
- astma eller andre lungesykdommer
- leverproblemer, fordi det kan være nødvendig å justere dosen din
- nyre- eller hormonrelaterte sykdommer
- magesår eller magekramper

- dersom du opplever vedvarende diaré. Rådfør deg med lege siden det kan være tegn på betennelse i tarmen.
- noen form for alvorlig mental lidelse, slik som psykose
- kronisk vidvinklet glaukom, fordi det kan være behov for å justere dosen din og det kan være behov for å måle trykket i øynene dine.

Rådfør deg med lege dersom du bruker:

- antipsykotika (legemidler til behandling av psykose)
- et legemiddel som kan forårsake lavt blodtrykk når du reiser deg opp fra stolen eller sengen. Du må være oppmerksom på at Stalevo kan forverre slike virkninger.

Rådfør deg med lege dersom du ved behandling med Stalevo:

- merker at musklene blir veldig stive eller rykker kraftig, eller du får kramper, blir opphisset, forvirret, får feber, høy puls eller store svingninger i blodtrykket. Hvis noe av dette oppstår, **må du kontakte lege øyeblikkelig**
- føler deg deprimert, har selvmordstanker eller legger merke til andre unormale forandringer i adferden din
- plutselig faller i søvn, eller hvis du føler deg svært søvning. Hvis dette skjer bør du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner (se også avsnittet Kjøring og bruk av maskiner)
- får ukontrollerte bevegelser eller disse blir verre etter at du begynte å bruke Stalevo. Hvis dette skjer, kan legen din endre doseringen av legemidlene du tar for behandling av Parkinsons sykdom, hvis det er behov for det
- får diaré. Overvåkning av din vekt anbefales for å unngå eventuelt stort vekttap.
- får anoreksi som forverres raskt, asteni (svakhet, utmattelse) og vekttap i løpet av en kort tidsperiode. Dersom dette inntreffer bør en generell medisinsk undersøkelse vurderes
- føler for å slutte med Stalevo, se avsnittet Dersom du avbryter behandling med Stalevo.

Kontakt lege dersom du eller familien din/omsorgsyrer 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.

Legen din kan finne det nødvendig å ta regelmessige laboratorieprøver ved behandling med Stalevo.

Dersom du skal foreta et kirurgisk inngrep, må du informere legen din om at du bruker Stalevo.

Stalevo anbefales ikke i behandling av såkalte ekstrapyramidale symptomer (f.eks. ufrivillige bevegelser, skjelvninger, muskelstivhet og muskelsammentrekninger) forårsaket av andre legemidler.

Barn og ungdom

Erfaring med Stalevo hos pasienter yngre enn 18 år er begrenset. Det anbefales derfor ikke å bruke Stalevo til barn.

Andre legemidler og Stalevo

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk ikke Stalevo dersom du bruker visse legemidler til behandling av depresjon (kombinasjoner av selektive MAO-A og MAO-B-hemmere, eller ikke-selektive MAO-hemmere).

Stalevo kan forsterke virkningene og bivirkningene av visse legemidler. Dette omfatter:

- legemidler mot depresjon slik som moklobemid, amitryptilin, desipramin, maprotilin, venlafaksin og paroksetin
- rimiterol og isoprenalin, som brukes til behandling av sykdommer i luftveiene

- adrenalin, som brukes til behandling av alvorlige allergiske reaksjoner
- noradrenalin, dopamin og dobutamin, som brukes til behandling av hjertesykdommer og lavt blodtrykk
- alfametyldopa, som brukes til behandling av høyt blodtrykk
- apomorfin, som brukes til behandling av Parkinsons sykdom.

Effekten av levodopa kan svekkes av visse legemidler. Disse er:

- dopaminantagonister som brukes til behandling av mentale lidelser, kvalme og oppkast
- fenytoin, som brukes til å forhindre kramper
- papaverin, som brukes som muskelavslappende

Stalevo kan gjøre det vanskeligere for deg å fordøye jern. Ta derfor ikke Stalevo og jerntilskudd samtidig. Etter at du har tatt ett av preparatene skal du vente minst 2-3 timer før du tar det andre.

Inntak av Stalevo sammen med mat og drikke

Stalevo kan tas med eller uten mat.

For noen pasienter kan Stalevo tas dårligere opp i tarmen dersom den tas med eller kort tid etter proteinrik mat (slik som kjøtt, fisk, melkeprodukter, frø og nøtter). Rådfør deg med lege hvis du tror dette gjelder deg.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke amme når du får behandling med Stalevo.

Kjøring og bruk av maskiner

Stalevo kan senke blodtrykket ditt, og du kan da føle deg ør eller svimmel. Du må derfor være spesielt forsiktig når du kjører eller bruker verktøy eller maskiner.

Dersom du føler deg veldig søvnig, eller dersom du oppdager at du plutselig faller i søvn, skal du vente til du føler deg helt våken før du kjører eller gjør noe annet som krever at du er våken. Hvis ikke kan du utsette deg selv eller andre for risiko for alvorlig skade eller død.

Stalevo inneholder sukrose

Stalevo inneholder sukrose (1,6 mg/tablett). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Stalevo

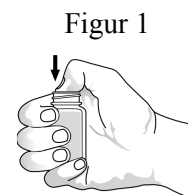
Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne og eldre personer:

- Legen din vil informere deg nøyaktig om hvor mange Stalevo-tabletter du skal ta hver dag.
- Tablettene skal ikke deles eller knuses i mindre deler.
- Du skal bare ta én tablett per gang.
- Avhengig av hvordan behandlingen virker på deg, kan legen foreslå en høyere eller lavere dose.
- Dersom du bruker Stalevo 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 eller 150 mg/37,5 mg/200 mg tabletter, skal du ikke ta mer enn 10 tabletter per dag.

Hvis du mener at virkningen av Stalevo er for kraftig eller for svak, eller du opplever mulige bivirkninger, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

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



Dersom du tar for mye av Stalevo

Dersom du ved uhell har tatt flere Stalevo-tabletter enn du burde, kontakt umiddelbart lege eller apotek. I tilfelle av en overdose kan du føle deg forvirret og opphisset, hjertet kan slå saktere eller forttere enn normalt, eller fargen på hud, tunge, øyne eller urin kan endre seg.

Dersom du har glemt å ta Stalevo

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

Dersom det er mer enn 1 time til den neste dosen:

Ta én tablett så snart du husker det og den neste til vanlig tid.

Dersom det er mindre enn 1 time til den neste dosen:

Ta én tablett så snart du husker det, vent 1 time, og så ta en ny tablett. Etter dette kan du fortsette som vanlig.

Det må alltid være minst én time mellom hver Stalevo-tablett for å unngå mulige bivirkninger.

Dersom du avbryter behandling med Stalevo

Slutt ikke å ta Stalevo uten at legen din har gitt deg beskjed om dette. I slike tilfeller kan det være nødvendig for legen å justere dosen av de andre legemidlene mot Parkinsons sykdom, spesielt levodopa, for å kontrollere symptomene dine godt nok. Dersom du plutselig slutter å bruke Stalevo og andre legemidler mot Parkinsons sykdom kan dette føre til bivirkninger.

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. Mange av bivirkningene kan dempes ved å justere dosen.

Dersom du under behandling med Stalevo opplever følgende symptomer, **må du kontakte lege umiddelbart:**

- Musklene blir veldig stive eller rykker kraftig, eller du får skjelvninger, blir opphisset, forvirret, får feber, høy puls eller store blodtrykkssvingninger. Dette kan være symptomer på nevroleptisk malignt syndrom (NMS, en sjelden, alvorlig reaksjon på legemidler som brukes til behandling av lidelser i sentralnervesystemet) eller rabdomyolyse (en sjelden, alvorlig muskelsykdom).
- Allergisk reaksjon, tegn kan være elveblest (neslefeber), kløe, utslett, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg. Dette kan medføre puste- eller svelgeproblemer.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- ukontrollerte bevegelser (dyskinesier)
- kvalme
- ufarlig rødbrun misfarging av urinen
- muskelsmerte

- diaré

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- ørhet eller besvimelse på grunn av lavt blodtrykk, høyt blodtrykk
- forverring av parkinsonsymptomer, svimmelhet, søvnighet
- oppkast, magesmerter og ubehag, halsbrann, munntørrehet, forstoppelse
- søvnproblemer, hallusinasjoner, forvirring, unormale drømmer (inkludert mareritt), tretthet
- mentale forandringer, inkludert problemer med hukommelse, angst og depresjon (kan inkludere selvmordstanker)
- hjerte- eller karsykdommer (f.eks. brystmerter), uregelmessig puls eller hjerterytme
- oftere episoder hvor man faller
- kortpustethet
- økt svetting, utslett
- muskelkramper, hevelse i bena
- sløret syn
- anemi
- redusert appetitt, redusert vekt
- hodepine, leddsmerter
- urinveisinfeksjon

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- hjerteinfarkt
- blødninger i mage/tarm
- endringer i antall blodceller (kan føre til blødninger og unormale leverfunksjonstester)
- kramper
- følelse av uro
- psykotiske symptomer
- kolitt (betennelse i tykktarmen)
- misfarging av annet enn urin (f.eks. hud, negler, hår, svette)
- problemer med å svelge
- problemer med å late vannet

Følgende bivirkninger er også rapportert:

- leverbetennelse (hepatitt)
- kløe

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 alvorlige eller personlige 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 noe av adferden ovenfor; de vil diskutere måter å håndtere eller redusere symptomene.

Melding av bivirkninger

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 Stalevo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. 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 Stalevo

- Virkestoffer i Stalevo er levodopa, karbidopa og entakapon.
- Hver Stalevo 125 mg/31,25 mg/200 mg tablett inneholder 125 mg levodopa, 31,25 mg karbidopa og 200 mg entakapon.
- Hjelpstoffer i tablettkjernen er krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, maisstivelse, mannitol (E 421), povidon (E 1201).
- Hjelpstoffer i filmdrasjeringen er glyserol (85 %) (E 422), hypromellose, magnesiumstearat, polysorbat 80, rødt jernoksid (E 172), sukrose, titandioksid (E 171).

Hvordan Stalevo ser ut og innholdet i pakningen

Stalevo 125 mg/31,25 mg/200 mg: lyst brunrøde, ovale filmdrasjerte tabletter merket "LCE 125" på den ene siden.

Stalevo 125 mg/31,25 mg/200 mg finnes i fem forskjellige pakningsstørrelser (10, 30, 100, 130 og 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

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

UAB Orion Pharma
Tel. +370 5 276 9499

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 911 273 0

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: +45 8614 0000

Deutschland

Orion Pharma GmbH
Tel: +49 40 899 689-0

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: +372 66 44 551

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 21222872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: +47 40 00 42 10

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Orion Pharma Poland Sp z.o.o.
Tel.: + 48 22 8333177, 8321036

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

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, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg tabletter, filmdrasjerte levodopa/karbidopa/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 Stalevo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Stalevo
3. Hvordan du bruker Stalevo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Stalevo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Stalevo er og hva det brukes mot

Stalevo inneholder tre virkestoffer (levodopa, karbidopa og entakapon) i en filmdrasjert tablett. Stalevo brukes til behandling av Parkinsons sykdom.

Parkinsons sykdom skyldes lavt nivå av et stoff i hjernen som kalles dopamin. Levodopa øker mengden dopamin og dermed reduseres symptomene ved Parkinsons sykdom. Karbidopa og entakapon forbedrer virkningen levodopa har på Parkinsons sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Stalevo

Bruk ikke Stalevo dersom du

- er allergisk overfor levodopa, karbidopa eller entakapon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- har trangvinklet glaukom (en øyesykdom)
- har en svulst i binyrene
- tar visse legemidler for behandling av depresjon (kombinasjoner av selektive MAO-A og MAO-B-hemmere, eller ikke-selektive MAO-hemmere)
- noen gang har hatt nevroleptisk malignt syndrom (NMS – dette er en sjelden reaksjon på legemidler som brukes til behandling av alvorlige mentale lidelser)
- noen gang har hatt rabdomyolyse (en sjelden muskellidelse).
- har en alvorlig leversykdom.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Stalevo dersom du har eller har hatt:

- hjerteinfarkt eller annen sykdom som gjelder hjerte, inkludert uregelmessig hjerterytme, eller sykdommer i blodårene
- astma eller andre lungesykdommer
- leverproblemer, fordi det kan være nødvendig å justere dosen din
- nyre- eller hormonrelaterte sykdommer
- magesår eller magekramper

- dersom du opplever vedvarende diaré. Rådfør deg med lege siden det kan være tegn på betennelse i tarmen.
- noen form for alvorlig mental lidelse, slik som psykose
- kronisk vidvinklet glaukom, fordi det kan være behov for å justere dosen din og det kan være behov for å måle trykket i øynene dine.

Rådfør deg med lege dersom du bruker:

- antipsykotika (legemidler til behandling av psykose)
- et legemiddel som kan forårsake lavt blodtrykk når du reiser deg opp fra stolen eller sengen. Du må være oppmerksom på at Stalevo kan forverre slike virkninger.

Rådfør deg med lege dersom du ved behandling med Stalevo:

- merker at musklene blir veldig stive eller rykker kraftig, eller du får kramper, blir opphisset, forvirret, får feber, høy puls eller store svingninger i blodtrykket. Hvis noe av dette oppstår, **må du kontakte lege øyeblikkelig**
- føler deg deprimert, har selvmordstanker eller legger merke til andre unormale forandringer i adferden din
- plutselig faller i søvn, eller hvis du føler deg svært søvning. Hvis dette skjer bør du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner (se også avsnittet Kjøring og bruk av maskiner)
- får ukontrollerte bevegelser eller disse blir verre etter at du begynte å bruke Stalevo. Hvis dette skjer, kan legen din endre doseringen av legemidlene du tar for behandling av Parkinsons sykdom, hvis det er behov for det
- får diaré. Overvåkning av din vekt anbefales for å unngå eventuelt stort vekttap.
- får anoreksi som forverres raskt, asteni (svakhet, utmattelse) og vekttap i løpet av en kort tidsperiode. Dersom dette inntreffer bør en generell medisinsk undersøkelse vurderes
- føler for å slutte med Stalevo, se avsnittet Dersom du avbryter behandling med Stalevo.

Kontakt lege dersom du eller familien din/omsorgsyrer 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.

Legen din kan finne det nødvendig å ta regelmessige laboratorieprøver ved behandling med Stalevo.

Dersom du skal foreta et kirurgisk inngrep, må du informere legen din om at du bruker Stalevo.

Stalevo anbefales ikke i behandling av såkalte ekstrapyramidale symptomer (f.eks. ufrivillige bevegelser, skjelvninger, muskelstivhet og muskelsammentrekninger) forårsaket av andre legemidler.

Barn og ungdom

Erfaring med Stalevo hos pasienter yngre enn 18 år er begrenset. Det anbefales derfor ikke å bruke Stalevo til barn.

Andre legemidler og Stalevo

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk ikke Stalevo dersom du bruker visse legemidler til behandling av depresjon (kombinasjoner av selektive MAO-A og MAO-B hemmere, eller ikke-selektive MAO-hemmere).

Stalevo kan forsterke virkningene og bivirkningene av visse legemidler. Dette omfatter:

- legemidler mot depresjon slik som moklobemid, amitryptilin, desipramin, maprotilin, venlafaksin og paroksetin
- rimiterol og isoprenalin, som brukes til behandling av sykdommer i luftveiene

- adrenalin, som brukes til behandling av alvorlige allergiske reaksjoner
- noradrenalin, dopamin og dobutamin, som brukes til behandling av hjertesykdommer og lavt blodtrykk
- alfametyldopa, som brukes til behandling av høyt blodtrykk
- apomorfin, som brukes til behandling av Parkinsons sykdom.

Effekten av levodopa kan svekkes av visse legemidler. Disse er:

- dopaminantagonister som brukes til behandling av mentale lidelser, kvalme og oppkast
- fenytoin, som brukes til å forhindre kramper
- papaverin, som brukes som muskelavslappende

Stalevo kan gjøre det vanskeligere for deg å fordøye jern. Ta derfor ikke Stalevo og jerntilskudd samtidig. Etter at du har tatt ett av preparatene skal du vente minst 2-3 timer før du tar det andre.

Inntak av Stalevo sammen med mat og drikke

Stalevo kan tas med eller uten mat.

For noen pasienter kan Stalevo tas dårligere opp i tarmen dersom den tas med eller kort tid etter proteinrik mat (slik som kjøtt, fisk, melkeprodukter, frø og nøtter). Rådfør deg med lege hvis du tror dette gjelder deg.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke amme når du får behandling med Stalevo.

Kjøring og bruk av maskiner

Stalevo kan senke blodtrykket ditt, og du kan da føle deg ør eller svimmel. Du må derfor være spesielt forsiktig når du kjører eller bruker verktøy eller maskiner.

Dersom du føler deg veldig søvnig, eller dersom du oppdager at du plutselig faller i søvn, skal du vente til du føler deg helt våken før du kjører eller gjør noe annet som krever at du er våken. Hvis ikke kan du utsette deg selv eller andre for risiko for alvorlig skade eller død.

Stalevo inneholder sukrose

Stalevo inneholder sukrose (1,9 mg/tablett). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Stalevo

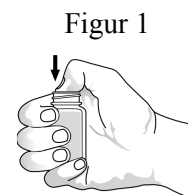
Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne og eldre personer:

- Legen din vil informere deg nøyaktig om hvor mange Stalevo-tabletter du skal ta hver dag.
- Tablettene skal ikke deles eller knuses i mindre deler.
- Du skal bare ta én tablett per gang.
- Avhengig av hvordan behandlingen virker på deg, kan legen foreslå en høyere eller lavere dose.
- Dersom du bruker Stalevo 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 eller 150 mg/37,5 mg/200 mg tabletter, skal du ikke ta mer enn 10 tabletter per dag.

Hvis du mener at virkningen av Stalevo er for kraftig eller for svak, eller du opplever mulige bivirkninger, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

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



Dersom du tar for mye av Stalevo

Dersom du ved uhell har tatt flere Stalevo-tabletter enn du burde, kontakt umiddelbart lege eller apotek. I tilfelle av en overdose kan du føle deg forvirret og opphisset, hjertet kan slå saktere eller forttere enn normalt, eller fargen på hud, tunge, øyne eller urin kan endre seg.

Dersom du har glemt å ta Stalevo

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

Dersom det er mer enn 1 time til den neste dosen:

Ta én tablett så snart du husker det og den neste til vanlig tid.

Dersom det er mindre enn 1 time til den neste dosen:

Ta én tablett så snart du husker det, vent 1 time, og så ta en ny tablett. Etter dette kan du fortsette som vanlig.

Det må alltid være minst én time mellom hver Stalevo-tablett for å unngå mulige bivirkninger.

Dersom du avbryter behandling med Stalevo

Slutt ikke å ta Stalevo uten at legen din har gitt deg beskjed om dette. I slike tilfeller kan det være nødvendig for legen å justere dosen av de andre legemidlene mot Parkinsons sykdom, spesielt levodopa, for å kontrollere symptomene dine godt nok. Dersom du plutselig slutter å bruke Stalevo og andre legemidler mot Parkinsons sykdom kan dette føre til bivirkninger.

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. Mange av bivirkningene kan dempes ved å justere dosen.

Dersom du under behandling med Stalevo opplever følgende symptomer, **må du kontakte lege umiddelbart:**

- Musklene blir veldig stive eller rykker kraftig, eller du får skjelvninger, blir opphisset, forvirret, får feber, høy puls eller store blodtrykkssvingninger. Dette kan være symptomer på nevroleptisk malignt syndrom (NMS, en sjelden, alvorlig reaksjon på legemidler som brukes til behandling av lidelser i sentralnervesystemet) eller rabdomyolyse (en sjelden, alvorlig muskelsykdom).
- Allergisk reaksjon, tegn kan være elveblest (neslefeber), kløe, utslett, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg. Dette kan medføre puste- eller svelgeproblemer.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- ukontrollerte bevegelser (dyskinesier)
- kvalme
- ufarlig rødbrun misfarging av urinen
- muskelsmerte

- diaré

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- ørhet eller besvimelse på grunn av lavt blodtrykk, høyt blodtrykk
- forverring av parkinsonsymptomer, svimmelhet, søvnighet
- oppkast, magesmerter og ubehag, halsbrann, munntørrehet, forstoppelse
- søvnproblemer, hallusinasjoner, forvirring, unormale drømmer (inkludert mareritt), tretthet
- mentale forandringer, inkludert problemer med hukommelse, angst og depresjon (kan inkludere selvmordstanker)
- hjerte- eller karsykdommer (f.eks. brystmerter), uregelmessig puls eller hjerterytme
- oftere episoder hvor man faller
- kortpustethet
- økt svetting, utslett
- muskelkramper, hevelse i bena
- sløret syn
- anemi
- redusert appetitt, redusert vekt
- hodepine, leddsmerter
- urinveisinfeksjon

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- hjerteinfarkt
- blødninger i mage/tarm
- endringer i antall blodceller (kan føre til blødninger og unormale leverfunksjonstester)
- kramper
- følelse av uro
- psykotiske symptomer
- kolitt (betennelse i tykktarmen)
- misfarging av annet enn urin (f.eks. hud, negler, hår, svette)
- problemer med å svelge
- problemer med å late vannet

Følgende bivirkninger er også rapportert:

- leverbetennelse (hepatitt)
- kløe

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 alvorlige eller personlige 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 noe av adferden ovenfor; de vil diskutere måter å håndtere eller redusere symptomene.

Melding av bivirkninger

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 Stalevo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. 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 Stalevo

- Virkestoffer i Stalevo er levodopa, karbidopa og entakapon.
- Hver Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg tablett inneholder 150 mg levodopa, 37,5 mg karbidopa og 200 mg entakapon.
- Hjelpetoffer i tablettkjernen er krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, maisstivelse, mannitol (E 421), povidon (E 1201).
- Hjelpetoffer i filmdrasjeringen er glyserol (85 %) (E 422), hypromellose, magnesiumstearat, polysorbat 80, rødt jernoksid (E 172), sukrose, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172).

Hvordan Stalevo ser ut og innholdet i pakningen

Stalevo 150 mg /37,5 mg/200 mg: brunrøde eller grårøde, avlange, elipseformede filmdrasjerte tabletter uten delestrek merket med "LCE 150" på den ene siden.

Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg finnes i seks forskjellige pakningsstørrelser (10, 30, 100, 130, 175 og 250 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

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

UAB Orion Pharma
Tel. +370 5 276 9499

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 911 273 0

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: +45 8614 0000

Deutschland

Orion Pharma GmbH
Tel: +49 40 899 689-0

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: +372 66 44 551

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 21222872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: +47 40 00 42 10

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Orion Pharma Poland Sp z.o.o.
Tel.: + 48 22 8333177, 8321036

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

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, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg tabletter, filmdrasjerte levodopa/karbidopa/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 Stalevo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Stalevo
3. Hvordan du bruker Stalevo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Stalevo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Stalevo er og hva det brukes mot

Stalevo inneholder tre virkestoffer (levodopa, karbidopa og entakapon) i en filmdrasjert tablett. Stalevo brukes til behandling av Parkinsons sykdom.

Parkinsons sykdom skyldes lavt nivå av et stoff i hjernen som kalles dopamin. Levodopa øker mengden dopamin og dermed reduseres symptomene ved Parkinsons sykdom. Karbidopa og entakapon forbedrer virkningen levodopa har på Parkinsons sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Stalevo

Bruk ikke Stalevo dersom du:

- er allergisk overfor levodopa, karbidopa eller entakapon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- har trangvinklet glaukom (en øyesykdom)
- har en svulst i binyrene
- tar visse legemidler for behandling av depresjon (kombinasjoner av selektive MAO-A og MAO-B-hemmere, eller ikke-selektive MAO-hemmere)
- noen gang har hatt nevroleptisk malignt syndrom (NMS – dette er en sjelden reaksjon på legemidler som brukes til behandling av alvorlige mentale lidelser)
- noen gang har hatt rabdomyolyse (en sjelden muskellidelse).
- har en alvorlig leversykdom.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Stalevo dersom du har eller har hatt:

- hjerteinfarkt eller annen sykdom som gjelder hjerte, inkludert uregelmessig hjerterytme, eller sykdommer i blodårene
- astma eller andre lungesykdommer
- leverproblemer, fordi det kan være nødvendig å justere dosen din
- nyre- eller hormonrelaterte sykdommer
- magesår eller magekramper

- dersom du opplever vedvarende diaré. Rådfør deg med lege siden det kan være tegn på betennelse i tarmen.
- noen form for alvorlig mental lidelse, slik som psykose
- kronisk vidvinklet glaukom, fordi det kan være behov for å justere dosen din og det kan være behov for å måle trykket i øynene dine.

Rådfør deg med lege dersom du bruker:

- antipsykotika (legemidler til behandling av psykose)
- et legemiddel som kan forårsake lavt blodtrykk når du reiser deg opp fra stolen eller sengen. Du må være oppmerksom på at Stalevo kan forverre slike virkninger.

Rådfør deg med lege dersom du ved behandling med Stalevo:

- merker at musklene blir veldig stive eller rykker kraftig, eller du får kramper, blir opphisset, forvirret, får feber, høy puls eller store svingninger i blodtrykket. Hvis noe av dette oppstår, **må du kontakte lege øyeblikkelig**
- føler deg deprimert, har selvmordstanker eller legger merke til andre unormale forandringer i adferden din
- plutselig faller i søvn, eller hvis du føler deg svært søvning. Hvis dette skjer bør du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner (se også avsnittet Kjøring og bruk av maskiner)
- får ukontrollerte bevegelser eller disse blir verre etter at du begynte å bruke Stalevo. Hvis dette skjer, kan legen din endre doseringen av legemidlene du tar for behandling av Parkinsons sykdom, hvis det er behov for det
- får diaré. Overvåkning av din vekt anbefales for å unngå eventuelt stort vekttap.
- får anoreksi som forverres raskt, asteni (svakhet, utmattelse) og vekttap i løpet av en kort tidsperiode. Dersom dette inntreffer bør en generell medisinsk undersøkelse vurderes
- føler for å slutte med Stalevo, se avsnittet Dersom du avbryter behandling med Stalevo.

Kontakt lege dersom du eller familien din/omsorgsyrer 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.

Legen din kan finne det nødvendig å ta regelmessige laboratorieprøver ved behandling med Stalevo.

Dersom du skal foreta et kirurgisk inngrep, må du informere legen din om at du bruker Stalevo.

Stalevo anbefales ikke i behandling av såkalte ekstrapyramidale symptomer (f.eks. ufrivillige bevegelser, skjelvninger, muskelstivhet og muskelsammentrekninger) forårsaket av andre legemidler.

Barn og ungdom

Erfaring med Stalevo hos pasienter yngre enn 18 år er begrenset. Det anbefales derfor ikke å bruke Stalevo til barn.

Andre legemidler og Stalevo

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk ikke Stalevo dersom du bruker visse legemidler til behandling av depresjon (kombinasjoner av selektive MAO-A og MAO-B-hemmere, eller ikke-selektive MAO-hemmere).

Stalevo kan forsterke virkningene og bivirkningene av visse legemidler. Dette omfatter:

- legemidler mot depresjon slik som moklobemid, amitryptilin, desipramin, maprotilin, venlafaksin og paroksetin
- rimiterol og isoprenalin, som brukes til behandling av sykdommer i luftveiene

- adrenalin, som brukes til behandling av alvorlige allergiske reaksjoner
- noradrenalin, dopamin og dobutamin, som brukes til behandling av hjertesykdommer og lavt blodtrykk
- alfametyldopa, som brukes til behandling av høyt blodtrykk
- apomorfin, som brukes til behandling av Parkinsons sykdom.

Effekten av levodopa kan svekkes av visse legemidler. Disse er:

- dopaminantagonister som brukes til behandling av mentale lidelser, kvalme og oppkast
- fenytoin, som brukes til å forhindre kramper
- papaverin, som brukes som muskelavslappende

Stalevo kan gjøre det vanskeligere for deg å fordøye jern. Ta derfor ikke Stalevo og jerntilskudd samtidig. Etter at du har tatt ett av preparatene skal du vente minst 2-3 timer før du tar det andre.

Inntak av Stalevo sammen med mat og drikke

Stalevo kan tas med eller uten mat.

For noen pasienter kan Stalevo tas dårligere opp i tarmen dersom den tas med eller kort tid etter proteinrik mat (slik som kjøtt, fisk, melkeprodukter, frø og nøtter). Rådfør deg med lege hvis du tror dette gjelder deg.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke amme når du får behandling med Stalevo.

Kjøring og bruk av maskiner

Stalevo kan senke blodtrykket ditt, og du kan da føle deg ør eller svimmel. Du må derfor være spesielt forsiktig når du kjører eller bruker verktøy eller maskiner.

Dersom du føler deg veldig søvnig, eller dersom du oppdager at du plutselig faller i søvn, skal du vente til du føler deg helt våken før du kjører eller gjør noe annet som krever at du er våken. Hvis ikke kan du utsette deg selv eller andre for risiko for alvorlig skade eller død.

Stalevo inneholder sukrose

Stalevo inneholder sukrose (1.89 mg/tablett). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Stalevo

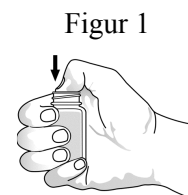
Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne og eldre personer:

- Legen din vil informere deg nøyaktig om hvor mange Stalevo-tabletter du skal ta hver dag.
- Tablettene skal ikke deles eller knuses i mindre deler.
- Du skal bare ta én tablett per gang.
- Avhengig av hvordan behandlingen virker på deg, kan legen foreslå en høyere eller lavere dose.
- Dersom du bruker Stalevo 175 mg/43.75 mg/200 mg tabletter, skal du ikke ta mer enn 8 tabletter per dag.

Hvis du mener at virkningen av Stalevo er for kraftig eller for svak, eller du opplever mulige bivirkninger, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

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



Dersom du tar for mye av Stalevo

Dersom du ved uhell har tatt flere Stalevo-tabletter enn du burde, kontakt umiddelbart lege eller apotek. I tilfelle av en overdose kan du føle deg forvirret og opphisset, hjertet kan slå saktere eller fortære enn normalt, eller fargen på hud, tunge, øyne eller urin kan endre seg.

Dersom du har glemt å ta Stalevo

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

Dersom det er mer enn 1 time til den neste dosen:

Ta én tablett så snart du husker det og den neste til vanlig tid.

Dersom det er mindre enn 1 time til den neste dosen:

Ta én tablett så snart du husker det, vent 1 time, og så ta en ny tablett. Etter dette kan du fortsette som vanlig.

Det må alltid være minst én time mellom hver Stalevo-tablett for å unngå mulige bivirkninger.

Dersom du avbryter behandling med Stalevo

Slutt ikke å ta Stalevo uten at legen din har gitt deg beskjed om dette. I slike tilfeller kan det være nødvendig for legen å justere dosen av de andre legemidlene mot Parkinsons sykdom, spesielt levodopa, for å kontrollere symptomene dine godt nok. Dersom du plutselig slutter å bruke Stalevo og andre legemidler mot Parkinsons sykdom kan dette føre til bivirkninger.

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. Mange av bivirkningene kan dempes ved å justere dosen.

Dersom du under behandling med Stalevo opplever følgende symptomer, **må du kontakte lege umiddelbart:**

- Musklene blir veldig stive eller rykker kraftig, eller du får skjelvninger, blir opphisset, forvirret, får feber, høy puls eller store blodtrykkssvingninger. Dette kan være symptomer på nevroleptisk malignt syndrom (NMS, en sjelden, alvorlig reaksjon på legemidler som brukes til behandling av lidelser i sentralnervesystemet) eller rabdomyolyse (en sjelden, alvorlig muskelsykdom).
- Allergisk reaksjon, tegn kan være elveblest (neslefeber), kløe, utslett, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg. Dette kan medføre puste- eller svelgeproblemer.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- ukontrollerte bevegelser (dyskinesier)
- kvalme
- ufarlig rødbrun misfarging av urinen
- muskelsmerte

- diaré

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- ørhet eller besvimelse på grunn av lavt blodtrykk, høyt blodtrykk
- forverring av parkinsonsymptomer, svimmelhet, søvnighet
- oppkast, magesmerter og ubehag, halsbrann, munntørrehet, forstoppelse
- søvnproblemer, hallusinasjoner, forvirring, unormale drømmer (inkludert mareritt), tretthet
- mentale forandringer, inkludert problemer med hukommelse, angst og depresjon (kan inkludere selvmordstanker)
- hjerte- eller karsykdommer (f.eks. brystmerter), uregelmessig puls eller hjerterytme
- oftere episoder hvor man faller
- kortpustethet
- økt svetting, utslett
- muskelkramper, hevelse i bena
- sløret syn
- anemi
- redusert appetitt, redusert vekt
- hodepine, leddsmerter
- urinveisinfeksjon

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- hjerteinfarkt
- blødninger i mage/tarm
- endringer i antall blodceller (kan føre til blødninger og unormale leverfunksjonstester)
- kramper
- følelse av uro
- psykotiske symptomer
- kolitt (betennelse i tykktarmen)
- misfarging av annet enn urin (f.eks. hud, negler, hår, svette)
- problemer med å svelge
- problemer med å late vannet

Følgende bivirkninger er også rapportert:

- leverbetennelse (hepatitt)
- kløe

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 alvorlige eller personlige 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 noe av adferden ovenfor; de vil diskutere måter å håndtere eller redusere symptomene.

Melding av bivirkninger

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 Stalevo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. 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 Stalevo

- Virkestoffer i Stalevo er levodopa, karbidopa og entakapon.
- Hver Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg tablett inneholder 175 mg levodopa, 43,75 mg karbidopa og 200 mg entakapon.
- Hjelpetoffer i tablettkjernen er krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, maisstivelse, mannitol (E 421), povidon (E 1201).
- Hjelpetoffer i filmdrasjeringen er glyserol (85 %) (E 422), hypromellose, magnesiumstearat, polysorbat 80, rødt jernoksid (E 172), sukrose, titandioksid (E 171).

Hvordan Stalevo ser ut og innholdet i pakningen

Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg: lyst brunrøde, ovale filmdrasjerte tabletter merket "LCE 175" på den ene siden.

Stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg finnes i fem forskjellige pakningsstørrelser (10, 30, 100, 130 og 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

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

UAB Orion Pharma
Tel. +370 5 276 9499

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 911 273 0

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: +45 8614 0000

Deutschland

Orion Pharma GmbH
Tel: +49 40 899 689-0

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: +372 66 44 551

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 21222872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: +47 40 00 42 10

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Orion Pharma Poland Sp z.o.o.
Tel.: + 48 22 8333177, 8321036

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

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, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg tabletter, filmdrasjerte levodopa/karbidopa/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 Stalevo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Stalevo
3. Hvordan du bruker Stalevo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Stalevo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Stalevo er og hva det brukes mot

Stalevo inneholder tre virkestoffer (levodopa, karbidopa og entakapon) i en filmdrasjert tablett. Stalevo brukes til behandling av Parkinsons sykdom.

Parkinsons sykdom skyldes lavt nivå av et stoff i hjernen som kalles dopamin. Levodopa øker mengden dopamin og dermed reduseres symptomene ved Parkinsons sykdom. Karbidopa og entakapon forbedrer virkningen levodopa har på Parkinsons sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Stalevo

Bruk ikke Stalevo dersom du

- er allergisk overfor levodopa, karbidopa eller entakapon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- har trangvinklet glaukom (en øyesykdom)
- har en svulst i binyrene
- tar visse legemidler for behandling av depresjon (kombinasjoner av selektive MAO-A og MAO-B-hemmere, eller ikke-selektive MAO-hemmere)
- noen gang har hatt nevroleptisk malignt syndrom (NMS – dette er en sjelden reaksjon på legemidler som brukes til behandling av alvorlige mentale lidelser)
- noen gang har hatt rabdomyolyse (en sjelden muskellidelse)
- har en alvorlig leversykdom.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Stalevo dersom du har eller har hatt:

- hjerteinfarkt eller annen sykdom som gjelder hjerte, inkludert uregelmessig hjerterytme, eller sykdommer i blodårene
- astma eller andre lungesykdommer
- leverproblemer, fordi det kan være nødvendig å justere dosen din
- nyre- eller hormonrelaterte sykdommer
- magesår eller magekramper

- dersom du opplever vedvarende diaré. Rådfør deg med lege siden det kan være tegn på betennelse i tarmen.
- noen form for alvorlig mental lidelse, slik som psykose
- kronisk vidvinklet glaukom, fordi det kan være behov for å justere dosen din og det kan være behov for å måle trykket i øynene dine.

Rådfør deg med lege dersom du bruker:

- antipsykotika (legemidler til behandling av psykose)
- et legemiddel som kan forårsake lavt blodtrykk når du reiser deg opp fra stolen eller sengen. Du må være oppmerksom på at Stalevo kan forverre slike virkninger.

Rådfør deg med lege dersom du ved behandling med Stalevo:

- merker at musklene blir veldig stive eller rykker kraftig, eller du får kramper, blir opphisset, forvirret, får feber, høy puls eller store svingninger i blodtrykket. Hvis noe av dette oppstår, **må du kontakte lege øyeblikkelig**
- føler deg deprimert, har selvmordstanker eller legger merke til andre unormale forandringer i adferden din
- plutselig faller i søvn, eller hvis du føler deg svært søvning. Hvis dette skjer bør du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner (se også avsnittet Kjøring og bruk av maskiner)
- får ukontrollerte bevegelser eller disse blir verre etter at du begynte å bruke Stalevo. Hvis dette skjer, kan legen din endre doseringen av legemidlene du tar for behandling av Parkinsons sykdom, hvis det er behov for det
- får diaré. Overvåkning av din vekt anbefales for å unngå eventuelt stort vekttap.
- får anoreksi som forverres raskt, asteni (svakhet, utmattelse) og vekttap i løpet av en kort tidsperiode. Dersom dette inntreffer bør en generell medisinsk undersøkelse vurderes
- føler for å slutte med Stalevo, se avsnittet Dersom du avbryter behandling med Stalevo.

Kontakt lege dersom du eller familien din/omsorgsyrer 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.

Legen din kan finne det nødvendig å ta regelmessige laboratorieprøver ved behandling med Stalevo.

Dersom du skal foreta et kirurgisk inngrep, må du informere legen din om at du bruker Stalevo.

Stalevo anbefales ikke i behandling av såkalte ekstrapyramidale symptomer (f.eks. ufrivillige bevegelser, skjelvninger, muskelstivhet og muskelsammentrekninger) forårsaket av andre legemidler.

Barn og ungdom

Erfaring med Stalevo hos pasienter yngre enn 18 år er begrenset. Det anbefales derfor ikke å bruke Stalevo til barn.

Andre legemidler og Stalevo

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk ikke Stalevo dersom du bruker visse legemidler til behandling av depresjon (kombinasjoner av selektive MAO-A og MAO-B hemmere, eller ikke-selektive MAO-hemmere).

Stalevo kan forsterke virkningene og bivirkningene av visse legemidler. Dette omfatter:

- legemidler mot depresjon slik som moklobemid, amitryptilin, desipramin, maprotilin venlafaksin og paroksetin
- rimiterol og isoprenalin, som brukes til behandling av sykdommer i luftveiene

- adrenalin, som brukes til behandling av alvorlige allergiske reaksjoner
- noradrenalin, dopamin og dobutamin, som brukes til behandling av hjertesykdommer og lavt blodtrykk
- alfametyldopa, som brukes til behandling av høyt blodtrykk
- apomorfin, som brukes til behandling av Parkinsons sykdom.

Effekten av levodopa kan svekkes av visse legemidler. Disse er:

- dopaminantagonister som brukes til behandling av mentale lidelser, kvalme og oppkast
- fenytoin, som brukes til å forhindre kramper
- papaverin, som brukes som muskelavslappende

Stalevo kan gjøre det vanskeligere for deg å fordøye jern. Ta derfor ikke Stalevo og jerntilskudd samtidig. Etter at du har tatt ett av preparatene skal du vente minst 2-3 timer før du tar det andre.

Inntak av Stalevo sammen med mat og drikke

Stalevo kan tas med eller uten mat.

For noen pasienter kan Stalevo tas dårligere opp i tarmen dersom den tas med eller kort tid etter proteinrik mat (slik som kjøtt, fisk, melkeprodukter, frø og nøtter). Rådfør deg med lege hvis du tror dette gjelder deg.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke amme når du får behandling med Stalevo.

Kjøring og bruk av maskiner

Stalevo kan senke blodtrykket ditt, og du kan da føle deg ør eller svimmel. Du må derfor være spesielt forsiktig når du kjører eller bruker verktøy eller maskiner.

Dersom du føler deg veldig søvnig, eller dersom du oppdager at du plutselig faller i søvn, skal du vente til du føler deg helt våken før du kjører eller gjør noe annet som krever at du er våken. Hvis ikke kan du utsette deg selv eller andre for risiko for alvorlig skade eller død.

Stalevo inneholder sukrose

Stalevo inneholder sukrose (2,3 mg/tablett). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Stalevo

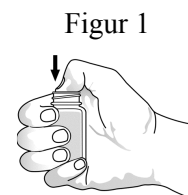
Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne og eldre personer:

- Legen din vil informere deg nøyaktig om hvor mange Stalevo-tabletter du skal ta hver dag.
- Tablettene skal ikke deles eller knuses i mindre deler.
- Du skal bare ta én tablett per gang.
- Avhengig av hvordan behandlingen virker på deg, kan legen foreslå en høyere eller lavere dose.
- Dersom du bruker Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg tabletter, skal du ikke ta mer enn 7 tabletter per dag.

Hvis du mener at virkningen av Stalevo er for kraftig eller for svak, eller du opplever mulige bivirkninger, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

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



Dersom du tar for mye av Stalevo

Dersom du ved uhell har tatt for mange Stalevo-tabletter, kontakt umiddelbart lege eller apotek. I tilfelle av en overdose kan du føle deg forvirret og opphisset, hjertet kan slå saktere eller fortere enn normalt, eller fargen på hud, tunge, øyne eller urin kan endre seg.

Dersom du har glemt å ta Stalevo

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

Dersom det er mer enn 1 time til den neste dosen:

Ta én tablett så snart du husker det og den neste til vanlig tid.

Dersom det er mindre enn 1 time til den neste dosen:

Ta én tablett så snart du husker det, vent 1 time, og så ta en ny tablett. Etter dette kan du fortsette som vanlig.

Det må alltid være minst én time mellom hver Stalevo-tablett for å unngå mulige bivirkninger.

Dersom du avbryter behandling med Stalevo

Slutt ikke å ta Stalevo uten at legen din har gitt deg beskjed om dette. I slike tilfeller kan det være nødvendig for legen å justere dosen av de andre legemidlene mot Parkinsons sykdom, spesielt levodopa, for å kontrollere symptomene dine godt nok. Dersom du plutselig slutter å bruke Stalevo og andre legemidler mot Parkinsons sykdom kan dette føre til bivirkninger.

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. Mange av bivirkningene kan dempes ved å justere dosen.

Dersom du under behandling med Stalevo opplever følgende symptomer, **må du kontakte lege umiddelbart:**

- Musklene blir veldig stive eller rykker kraftig, eller du får skjelvninger, blir opphisset, forvirret, får feber, høy puls eller store blodtrykkssvingninger. Dette kan være symptomer på nevroleptisk malignt syndrom (NMS, en sjelden, alvorlig reaksjon på legemidler som brukes til behandling av lidelser i sentralnervesystemet) eller rabdomyolyse (en sjelden, alvorlig muskelsykdom).
- Allergisk reaksjon, tegn kan være elveblest (neslefeber), kløe, utslett, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg. Dette kan medføre puste- eller svelgeproblemer.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- ukontrollerte bevegelser (dyskinesier)
- kvalme
- ufarlig rødbrun misfarging av urinen
- muskelsmerte

- diaré

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- ørhet eller besvimelse på grunn av lavt blodtrykk, høyt blodtrykk
- forverring av parkinsonsymptomer, svimmelhet, søvnighet
- oppkast, magesmerter og ubehag, halsbrann, munntørrehet, forstoppelse
- søvnproblemer, hallusinasjoner, forvirring, unormale drømmer (inkludert mareritt), tretthet
- mentale forandringer, inkludert problemer med hukommelse, angst og depresjon (kan inkludere selvmordstanker)
- hjerte- eller karsykdommer (f.eks. brystmerter), uregelmessig puls eller hjerterytme
- oftere episoder hvor man faller
- kortpustethet
- økt svetting, utslett
- muskelkramper, hevelse i bena
- sløret syn
- anemi
- redusert appetitt, redusert vekt
- hodepine, leddsmerter
- urinveisinfeksjon

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- hjerteinfarkt
- blødninger i mage/tarm
- endringer i antall blodceller (kan føre til blødninger og unormale leverfunksjonstester)
- kramper
- følelse av uro
- psykotiske symptomer
- kolitt (betennelse i tykktarmen)
- misfarging av annet enn urin (f.eks. hud, negler, hår, svette)
- problemer med å svelge
- problemer med å late vannet

Følgende bivirkninger er også rapportert:

- leverbetennelse (hepatitt)
- kløe

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 alvorlige eller personlige 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 noe av adferden ovenfor; de vil diskutere måter for å håndtere eller redusere symptomene.

Melding av bivirkninger

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 Stalevo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. 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 Stalevo

- Virkestoffer i Stalevo er levodopa, karbidopa og entakapon.
- Hver Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg tablett inneholder 200 mg levodopa, 50 mg karbidopa og 200 mg entakapon.
- Hjelpstoffer i tablettkjernen er krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, maisstivelse, mannitol (E 421), povidon (E 1201).
- Hjelpstoffer i filmdrasjeringen er glyserol (85 %) (E 422), hypromellose, magnesiumstearat, polysorbat 80, rødt jernoksid (E 172), sukrose og titandioksid (E 171).

Hvordan Stalevo ser ut og innholdet i pakningen

Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg: brunrøde, ovale filmdrasjerte tabletter uten delestrek merket med ”LCE 200” på den ene siden.

Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg finnes i fem forskjellige pakningsstørrelser (10, 30, 100, 130 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

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

UAB Orion Pharma
Tel. +370 5 276 9499

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 911 273 0

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: +45 8614 0000

Deutschland

Orion Pharma GmbH
Tel: +49 40 899 689-0

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: +372 66 44 551

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 21222872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: +47 40 00 42 10

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Orion Pharma Poland Sp z.o.o.
Tel.: + 48 22 8333177, 8321036

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

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, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.