

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Entacapone Orion 200 mg filmdragerade tabletter

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg entakapon.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,53 mg sojalecitin och 7,9 mg natrium som en beståndsdel av hjälpämnena.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELSFORM**

Filmdragerad tablett (tablett)

Brunorange, oval, bikonvex filmdragerad tablett med ”COMT” ingraverat på ena sidan.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Entakapon är indicerat som tillägg till standardberedningar av levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa till vuxna patienter med Parkinsons sjukdom och end-of-dose fluktuationer, som inte kan stabiliseras på dessa kombinationer.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Entakapon bör enbart användas i kombination med levodopa/benserazid eller levodopa/karbidopa. Förskrivningsinformationen för dessa levodopapreparat är tillämplig vid samtidig användning med entakapon.

#### Dosering

En 200 mg tablett tas tillsammans med varje dos av levodopa/dopa-dekarboxylashämmare. Den högsta rekommenderade dosen är 200 mg 10 gånger dagligen, d.v.s. 2000 mg entakapon.

Entakapon förstärker effekten av levodopa. För att reducera levodoparelaterade dopaminerga biverkningar, såsom dyskinesier, illamående, kräkningar och hallucinationer, är det därför ofta nödvändigt att justera levodopadosen inom de första dygnet till de första veckorna efter påbörjad behandling med entakapon. Dygnsdosen av levodopa kan reduceras med cirka 10–30 % genom att förlänga dosintervallen och/eller minska mängden levodopa per dos, i enlighet med patientens kliniska tillstånd.

Avbryts behandlingen med entakapon är det nödvändigt att justera doseringen av annan antiparkinsonbehandling, särskilt levodopa, för att uppnå en tillräcklig kontroll av parkinsonsymtomen.

Entakapon ökar biotillgängligheten av levodopa från standardberedningar av levodopa/benserazid något mer (5–10 %) än från standardberedningar av levodopa/karbidopa. Därför kan patienter som använder standardberedningar av levodopa/benserazid behöva en större minskning av levodopadosen när entakapon sätts in.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Njurinsufficiens påverkar inte entakapons farmakokinetik och ingen dosjustering behöver göras. Däremot kan ett längre dosintervall övervägas till patienter som genomgår dialysbehandling (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Se avsnitt 4.3.

#### *Äldre*

Ingen dosjustering av entakapon behöver göras till äldre.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Entacapone Orion för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Entakapon ges oralt tillsammans med varje dos av levodopa/karbidopa eller levodopa/benserazid.

Entakapon kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot jordnötter eller soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Nedsatt leverfunktion.
- Feokromocytom.
- Samtidig användning av entakapon och icke-selektiva monoaminoxidas (MAO-A och MAO-B)-hämmare (t.ex. fenelzin och tranylcypromin).
- Samtidig användning av en selektiv MAO-A-hämmare plus en selektiv MAO-B-hämmare och entakapon (se avsnitt 4.5).
- Tidigare sjukdomshistoria med neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) och/eller icke-traumatisk rabdomyolys.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Rabdomyolys, sekundärt efter svåra dyskinesier eller neuroleptiskt malignt syndrom (NMS), har vid enstaka tillfällen observerats hos patienter med Parkinsons sjukdom.

NMS, inklusive rabdomyolys och hypertermi kännetecknas av motoriska symtom (rigiditet, myoklonier, tremor), förändringar av mental status (t.ex. oro, förvirring, koma), förhöjd kroppstemperatur, autonom dysfunktion (takykardi, instabilt blodtryck) och förhöjt serumkreatininfosfokinas. Det kan hända att endast en del av dessa symtom och/eller fynd förekommer i individuella fall.

Varken NMS eller rabdomyolys har rapporterats i samband med entakaponbehandling i kontrollerade prövningar vid abrupt utsättning av entakapon. Sedan marknadsintroduktionen har enskilda fall av NMS rapporterats, speciellt efter abrupt reducering eller utsättning av entakapon och andra samtidigt använda dopaminerga läkemedel. Då det anses motiverat, bör utsättning av entakapon och annan dopaminerg behandling ske långsamt och om tecken och/eller symtom uppkommer, trots den långsamma utsättningen av entakapon, kan en höjning av levodopadosen bli nödvändig.

Entakaponbehandling bör ges med försiktighet till patienter med ischemisk hjärtsjukdom.

Genom sin verkningsmekanism kan entakapon påverka metabolismen av läkemedel där en katekolgrupp ingår och potentiella deras effekt. Entakapon bör därför ges med försiktighet till patienter som behandlas med läkemedel som metaboliseras av katekol-O-metyltransferas (COMT), t.ex.

rimiterol, isoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfametyldopa och apomorfin (se även avsnitt 4.5).

Entakapon ges alltid som tillägg till levodopabehandling. Därför bör de försiktighetsåtgärder som gäller för levodopabehandling också iaktas vid behandling med entakapon. Entakapon ökar biotillgängligheten av levodopa från standardberedningar av levodopa/benserazid 5–10 % mer än från standardberedningar av levodopa/karbidopa. Följaktligen kan dopaminerga biverkningar vara mer frekventa när entakapon läggs till levodopa/benserazidbehandling (se även avsnitt 4.8). För att reducera levodoparelaterade dopaminerga biverkningar är det ofta nödvändigt att justera levodopadosen inom de första dygnet till de första veckorna efter påbörjad behandling med entakapon, i enlighet med patientens kliniska tillstånd (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Entakapon kan förvärra levodopainducerad ortostatisk hypotension. Entakapon bör ges med försiktighet till patienter som tar andra läkemedel som kan orsaka ortostatisk hypotension.

I kliniska prövningar var en del dopaminerga biverkningar, t.ex. dyskinesi, vanligare bland patienter som fick entakapon och dopaminagonister (såsom bromokriptin), selegilin eller amantadin, jämfört med de som erhöll placebo med denna kombination. Doseringen av andra antiparkinsonläkemedel kan behöva justeras när entakaponbehandling inleds.

Entakapon tillsammans med levodopa har associerats med somnolens och plötsligt inträdande sömnepisoder hos patienter med Parkinsons sjukdom. Försiktighet ska därför iaktas vid bilkörning eller användning av maskiner (se även avsnitt 4.7).

För patienter med diarré rekommenderas uppföljning av vikt för att undvika potentiellt kraftig viktnedgång. Långvarig eller ihållande diarré som uppkommer under användning av entakapon kan vara ett tecken på kolit. Vid långvarig eller ihållande diarré ska läkemedlet sättas ut och lämplig medicinsk behandling och utredning övervägas.

Patienter bör regelbundet monitoreras för utvecklingen av impulskontrollstörningar. Patienter och omhändertagare ska göras uppmärksamma på att beteendesyntom på impulskontrollstörningar inklusive patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande eller köpande, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter behandlade med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar så som Entacapone Orion tillsammans med levodopa. Översyn av behandlingen rekommenderas om sådana symtom uppstår.

För patienter som upplever progressiv anorexi, asteni och viktnedgång inom en relativt kort tid bör det övervägas att utföra en medicinsk utvärdering inklusive undersökning av leverfunktionen.

Entacapone Orion innehåller sojalecitin. Patienter som är överkänsliga mot jordnötter eller soja ska inte använda detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller 7,9 mg natrium per tablett. Den högsta rekommenderade dosen (10 tabletter per dag) innehåller 79 mg natrium motsvarande 4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag 2 gram natrium för vuxna

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Ingen interaktion mellan entakapon och karbidopa har iakttagits vid rekommenderad dosering. Farmakokinetisk interaktion med benserazid har inte studerats.

I enkeldosstudier med friska frivilliga iaktogs inga interaktioner mellan entakapon och imipramin eller mellan entakapon och moklobemid. Likaledes observerades inga interaktioner mellan entakapon och selegilin vid studier med upprepad tillförsel på parkinsonpatienter. Erfarenhet av klinisk användning av entakapon tillsammans med flera läkemedel, inkluderande MAO-A-hämmare, tricykliska antidepressiva, noradrenalinåterupptagshämmare såsom desipramin, maprotilin och venlafaxin och läkemedel som metaboliseras av COMT (t.ex. föreningar med katekolstruktur,

rimiterol, isoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfametyldopa, apomorfin och paroxetin) är dock fortfarande begränsad. Försiktighet bör iakttas när dessa läkemedel används samtidigt med entakapon (se även avsnitt 4.3 och 4.4).

Entakapon kan användas tillsammans med selegilin (en selektiv MAO-B-hämmare), men dygnsdosen bör inte överskrida 10 mg.

Entakapon kan kelatbinda järn i mag-tarmkanalen. Entakapon och järnpreparat bör tas med minst 2–3 timmars mellanrum (se avsnitt 4.8).

Entakapon binder till humant albumin bindningsställe II, som även binder flera andra läkemedel, såsom diazepam och ibuprofen. Kliniska interaktionsstudier med diazepam och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel har inte utförts. Enligt *in vitro*-studier förväntas ingen signifikant undanträngning ske vid terapeutiska koncentrationer av dessa läkemedel.

På grund av affiniteten till cytokrom P450 2C9 *in vitro* (se avsnitt 5.2), kan entakapon eventuellt påverka läkemedel med metabolism som är beroende av detta isoenzym, såsom S-warfarin. I en interaktionsstudie med friska frivilliga, förändrade dock entakapon inte plasmanivåerna av S-warfarin, medan AUC för R-warfarin ökade i genomsnitt med 18 % (CI<sub>90</sub> 11-26 %). INR-värdena ökade i genomsnitt med 13 % (CI<sub>90</sub> 6-19 %). Kontroll av INR rekommenderas därför då entakapon ges till patienter som får warfarin.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Inga uppenbara teratogena eller primära fostertoxiska effekter observerades i djurstudier där exponeringen av entakapon var markant högre än vid terapeutisk exponering. Eftersom erfarenhet saknas av behandling av gravida kvinnor, bör entakapon inte användas under graviditet.

##### Amning

I djurstudier utsöndrades entakapon i mjölk. Säkerheten vid tillförsel av entakapon till spädbarn är okänd. Amning bör undvikas under behandling med entakapon.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Entacapone Orion tillsammans med levodopa kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Entakapon kan, tillsammans med levodopa, orsaka yrsel och symtomatisk ortostatism. Detta bör uppmärksammas vid bilkörning eller användning av maskiner.

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

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna orsakade av entakapon är relaterade till ökad dopaminerg aktivitet och uppträder vanligtvis vid behandlingens början. Reducerad dos av levodopa minskar dessa reaktioners svårighetsgrad och frekvens. Den andra större gruppen av biverkningar är gastrointestinala symtom såsom illamående, kräkningar, buksmärta, förstoppning och diarré. Urinen kan missfärgas rödbrun av entakapon, men detta är ofarligt.

Vanligtvis är de biverkningar som orsakas av entakapon milda till måttliga. I kliniska studier har de vanligaste biverkningarna som lett till avbrott av entakaponbehandlingen varit gastrointestinala symtom (t.ex. diarré 2,5 %) samt ökade dopaminerga biverkningar av levodopa (t.ex. dyskinesier 1,7 %).

Dyskinesier (27 %), illamående (11 %), diarré (8 %), buksmärta (7 %) och muntorrhet (4,2 %) rapporterades signifikant oftare för entakapon än för placebo i poolade data från kliniska studier som involverade 406 patienter som fick läkemedlet och 296 patienter som fick placebo.

En del biverkningar, såsom dyskinesi, illamående och buksmärta kan vara vanligare vid högre (1400 till 2000 mg/dygn) än vid lägre doser av entakapon.

#### Tabell över biverkningar

Följande biverkningar, listade nedan i tabell 1, har sammanställts dels från kliniska studier med entakapon dels efter marknadsintroduktionen av entakapon.

**Tabell 1 Biverkningar\***

|                                                                    |  |                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Psykiska störningar</b>                                         |  |                                                                      |
| Vanliga:                                                           |  | Insomnia, hallucinationer, förvirring, paroniria (mardrömmar)        |
| Mycket sällsynta:                                                  |  | Agitation                                                            |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>                          |  |                                                                      |
| Mycket vanliga:                                                    |  | Dyskinesi                                                            |
| Vanliga:                                                           |  | Förvärrad parkinsonism, yrsel, dystoni, hyperkinesi                  |
| <b>Hjärtat**</b>                                                   |  |                                                                      |
| Vanliga:                                                           |  | Ischemisk hjärtsjukdom annat än hjärtinfarkt (t.ex. angina pectoris) |
| Mindre vanliga:                                                    |  | Hjärtinfarkt                                                         |
| <b>Magtarmkanalen</b>                                              |  |                                                                      |
| Mycket vanliga:                                                    |  | Illamående                                                           |
| Vanliga:                                                           |  | Diarré, buksmärta, muntorrhet, förstoppning, kräkning                |
| Mycket sällsynta:                                                  |  | Anorexi                                                              |
| Ingen känd frekvens:                                               |  | Kolit                                                                |
| <b>Lever och gallvägar</b>                                         |  |                                                                      |
| Sällsynta:                                                         |  | Avvikande resultat vid leverfunktionstest                            |
| Ingen känd frekvens:                                               |  | Hepatit huvudsakligen med kolestatiska drag (se avsnitt 4.4)         |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     |  |                                                                      |
| Sällsynta:                                                         |  | Erytematöst eller makulopapulöst hudutslag                           |
| Mycket sällsynta:                                                  |  | Urtikaria                                                            |
| Ingen känd frekvens:                                               |  | Missfärgning av hud, hår, skägg och naglar                           |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                                        |  |                                                                      |
| Mycket vanliga:                                                    |  | Missfärgning av urin                                                 |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |  |                                                                      |
| Vanliga:                                                           |  | Trötthet, ökad svettning, fall                                       |
| Mycket sällsynta:                                                  |  | Viktninskning                                                        |

\* Biverkningarna är ordnade under frekvensrubriker, de mest frekventa först, enligt följande indelning: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data, eftersom ingen välgrundad bedömning har kunnat beräknas i kliniska eller epidemiologiska studier.

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

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Entakapon tillsammans med levodopa har associerats med enskilda fall av svår somnolens dagtid och plötsligt inträdande sömnepisoder.

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

Enskilda fall av NMS har rapporterats efter abrupt reducering eller utsättning av entakapon och andra dopaminerga behandlingar.

Enskilda fall av rabdomyolys har rapporterats.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Data efter marknadsföringen inkluderar enstaka fall av överdosering där den högsta dygnsdosen av entakapon som rapporterats har varit 16 000 mg. De akuta symtomen och tecknen vid dessa fall av överdosering inkluderar förvirring, minskad aktivitet, somnolens, hypotoni, missfärgning av huden samt urtikaria. Behandlingen vid akut överdosering är symtomatisk.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga dopaminerga medel, ATC-kod: N04BX02.

Entakapon tillhör en ny terapeutisk grupp, katekol-O-metyltransferas (COMT)-hämmare. Den är en reversibel, specifik, och huvudsakligen perifert verkande COMT-hämmare som är framtagen för samtidig administrering med levodopapreparat. Entakapon reducerar den metabola omvandlingen av levodopa till 3-O-metyldopa (3-OMD) genom att hämma COMT-enzymet. Detta leder till en ökning av AUC för levodopa. Mängden levodopa tillgänglig i hjärnan ökar. Entakapon förlänger på så vis det kliniska svaret på levodopa.

Entakapon hämmar COMT-enzymet huvudsakligen i perifer vävnad. COMT-hämning i erytrocyterna följer nära plasmakoncentrationerna för entakapon och visar på detta vis tydligt COMT-hämningens reversibilitet.

#### Kliniska studier

I två dubbelblinda fas III-studier gavs totalt 376 patienter med Parkinsons sjukdom och end-of-dose-fluktuationer entakapon eller placebo till varje dos av levodopa/dopa-dekarboxylashämmare. Resultaten visas i tabell 2. I studie I mättes ON-tiden i timmar per dygn via dagböcker och i studie II ON-tiden per dygn i procent.

**Tabell 2. ON-tiden per dygn (Medelvärde±SD)**

| Studie I: ON-tiden per dygn i timmar (tim) |                   |                 |                                                                    |
|--------------------------------------------|-------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                            | Entakapon (n=85)  | Placebo (n=86)  | Skillnad                                                           |
| <b>Baseline</b>                            | 9,3±2,2           | 9,2±2,5         |                                                                    |
| <b>Vecka 8-24</b>                          | 10,7±2,2          | 9,4±2,6         | 1 tim 20 min<br>8,3 %<br>CI <sub>95</sub> %, 45 min - 1 tim 56 min |
| Studie II: ON-tiden per dygn i procent (%) |                   |                 |                                                                    |
|                                            | Entakapon (n=103) | Placebo (n=102) | Skillnad                                                           |

|                   |           |            |                                                             |
|-------------------|-----------|------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Baseline</b>   | 60,0±15,2 | 60,8±14,0  |                                                             |
| <b>Vecka 8-24</b> | 66,8±14,5 | 62,8±16,80 | 4,5 % (0 tim 35 min)<br>CI <sub>95</sub> %, 0,93 % - 7,97 % |

Det förelåg motsvarande minskningar av OFF-tid.

Den procentuella förändringen från baseline i OFF-tid var –24 % i entakapongruppen och 0 % i placebogruppen i studie I. Motsvarande siffror i studie II var –18 % respektive –5 %.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Allmänna egenskaper hos den aktiva substansen

#### *Absorption*

Det föreligger stora intra- och interindividuella variationer i absorptionen av entakapon. Maximal plasmakoncentration ( $C_{\max}$ ) uppnås vanligtvis cirka en timme efter intag av en 200 mg entakapontablett. Substansen genomgår omfattande första passage-metabolism. Biotillgängligheten av entakapon är ungefär 35 % efter en oral dos. Föda påverkar inte absorptionen av entakapon signifikant.

#### *Distribution*

Efter absorption från mag-tarmkanalen fördelas entakapon snabbt till perifer vävnad med en distributionsvolym på 20 liter vid steady state ( $V_{dss}$ ). Cirka 92 % av dosen elimineras under  $\beta$ -fas med en kort halveringstid på 30 minuter. Entakapons totala clearance är ungefär 800 ml/min.

Entakapon är i hög grad bundet till plasmaproteiner, främst albumin. I humanplasma är den fria fraktionen inom det terapeutiska koncentrationsintervallet ungefär 2,0 %. Vid terapeutiska koncentrationer tränger inte entakapon bort andra högggradigt proteinbundna substanser (t.ex. warfarin, salicylsyra, fenylobutazon eller diazepam) från bindningsställena. Entakapon trängs heller inte i någon signifikant grad bort av någon av dessa substanser vid terapeutiska eller högre koncentrationer.

#### *Metabolism*

En liten mängd av entakapon, (*E*)-isomeren, omvandlas till dess (*Z*)-isomer. (*E*)-isomeren utgör 95 % av entakapons AUC. (*Z*)-isomeren och spår av andra metaboliter utgör de återstående 5 %.

Data från *in vitro*-studier med humana levermikrosomberedningar indikerar att entakapon hämmar cytokrom P450 2C9 ( $IC_{50} \sim 4 \mu M$ ). Entakapon visade låg eller ingen hämning av andra typer av P450-isozymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A och CYP2C19) (se avsnitt 4.5).

#### *Eliminering*

Elimineringen av entakapon sker främst genom icke-renal metabolism. Uppskattningsvis 80–90 % av dosen utsöndras via faeces. Detta har dock inte bekräftats hos människa. Cirka 10–20 % utsöndras via urinen. Endast spår av entakapon kan påträffas i urinen i oförändrad form. Större delen (95 %) av läkemedlet som utsöndras i urinen är konjugerat med glukuronsyra. Av de metaboliter som påträffas i urinen har bara ungefär 1 % bildats genom oxidering.

### Egenskaper hos patienter

Entakapon har liknande farmakokinetiska egenskaper hos såväl yngre personer som äldre. Läkemedlets metabolism är långsammare hos patienter med mild till måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh klass A och B), vilket medför förhöjd plasmakoncentration av entakapon i både absorptions- och elimineringsfaserna (se avsnitt 4.3). Njurinsufficiens påverkar inte entakapons farmakokinetik. Däremot kan ett längre dosintervall övervägas åt patienter som genomgår dialysbehandling.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I toxicitetsstudier med upprepad dosering har anemi observerats, förmodligen beroende på entakapons förmåga att kelatbinda järn. Beträffande



reproduktionstoxicitet har minskad fostervikt och en något fördröjd skelettutveckling observerats hos kaniner vid systemexponering inom det terapeutiska intervallet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Povidon  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad  
Talk  
Makrogol  
Sojalecitin  
Gul järnoxid (E 172)  
Röd järnoxid (E 172)  
Titandioxid (E 171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vita polyetylenburkar av hög täthet (HDPE) med vita förseglingar av polypropylen (PP) innehållande 30, 60, 100 eller 175 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/708/001-004

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 18 augusti 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 8 april 2016

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE  
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR  
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET  
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER  
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV  
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
FI-24100 Salo  
Finland

Orion Corporation Orion Pharma  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH  
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV  
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNING**

**KARTONG OCH BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Entacapone Orion 200 mg filmdragerade tabletter  
entakapon

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 200 mg entakapon.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller sojalecitin och natrium.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

*Kartong*

30 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter  
175 filmdragerade tabletter

*Burketikett*

30 tabletter  
60 tabletter  
100 tabletter  
175 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)****Kartong:**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland

**Burketikett:**

Orion Corporation

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

|                 |                             |
|-----------------|-----------------------------|
| EU/1/11/708/001 | 30 filmdragerade tabletter  |
| EU/1/11/708/002 | 60 filmdragerade tabletter  |
| EU/1/11/708/003 | 100 filmdragerade tabletter |
| EU/1/11/708/004 | 175 filmdragerade tabletter |

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

entacapone orion 200 mg [endast på kartongen]

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen [endast på kartongen]



|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

[endast på kartongen]

PC {nummer}

SN {nummer}

<NN {nummer}>

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Entacapone Orion 200 mg filmdragerade tabletter** entakapon

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Entacapone Orion är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Entacapone Orion
3. Hur du tar Entacapone Orion
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Entacapone Orion ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Entacapone Orion är och vad det används för**

Entacapone Orion tabletter innehåller entakapon och används tillsammans med levodopa vid behandling av Parkinsons sjukdom. Entacapone Orion hjälper levodopa att minska symtomen vid Parkinsons sjukdom. Entacapone Orion har ingen lindrande effekt på parkinsonsymtomen utan samtidig behandling med levodopa.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Entacapone Orion**

##### **Ta inte Entacapone Orion**

- om du är allergisk mot entakapon eller mot jordnötter eller soja eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6);
- om du har en tumör i binjuren (feokromocytom), eftersom det kan öka risken för allvarligt förhöjt blodtryck;
- om du tar vissa medel mot depression (fråga din läkare eller ditt apotek om ditt läkemedel mot depression kan tas tillsammans med Entacapone Orion);
- om du har leversjukdom;
- om du tidigare haft en sällsynt reaktion på antipsykotiska medel s.k. neuroleptiskt malignt syndrom (NMS). Se avsnitt 4 Eventuella biverkningar, för en beskrivning av NMS;
- om du tidigare haft den sällsynta muskelsjukdomen rabdomyolys som inte orsakats av skada.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Entacapone Orion:

- om du har haft en hjärtattack eller någon annan hjärtsjukdom;
- om du tar läkemedel som kan orsaka yrsel eller virrighet (lågt blodtryck) när du reser dig från en stol eller säng;
- om du upplever långvarig diarré, kontakta läkare då detta kan vara ett tecken på tjocktarmsinflammation;
- om du får diarré rekommenderas återkommande kontroll av vikten för att undvika eventuell överdriven viktminskning;

- om du på relativt kort tid upplever en tilltagande aptitlöshet, svaghet, utmattning och viktnedgång bör du genomgå en allmän medicinsk undersökning inklusive undersökning av leverfunktionen.

Berätta för din läkare om du eller din familj/omhändertagare upptäcker att du utvecklar drifter eller begär att bete dig på sätt som är ovanliga för dig, eller du inte kan motstå impulsen, driften eller frestelsen att bedriva viss aktivitet som kan skada dig själv eller andra. Detta beteende kallas impulskontrollstörning och kan inkludera tvångsmässigt spelande, överdrivet matintag eller spenderande, en onormalt hög sexualdrift eller en upptagenhet med ökning i sexuella tankar eller känslor. Din läkare kan behöva se över din behandling.

Eftersom Entacapone Orion tabletter tas tillsammans med andra levodopaläkemedel, läs även bipacksedeln för dessa andra läkemedel noga.

När du börjar ta Entacapone Orion kan du behöva justera dosen av dina andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom. Följ de instruktioner din läkare givit dig.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS) är en svår men ovanlig reaktion på vissa läkemedel och kan uppträda särskilt när man plötsligt slutar ta Entacapone Orion och andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom eller vid plötslig dossänkning. För en beskrivning av NMS se avsnitt 4 Eventuella biverkningar. Din läkare kan be dig att långsamt sluta behandlingen med Entacapone Orion och andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom.

Samtidig användning av Entacapone Orion och levodopa kan orsaka sömnhet och kan någon gång få dig att plötsligt falla i sömn. Om detta sker bör du inte köra bil eller använda maskiner (se ”Körförmåga och användning av maskiner”).

#### **Andra läkemedel och Entacapone Orion**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala om för läkare särskilt om du tar något av följande:

- rimiterol, isoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfametyldopa, apomorfin;
- läkemedel mot depression såsom desipramin, maprotilin, venlafaxin, paroxetin;
- warfarin (blodförtunnande läkemedel);
- järntillskott. Entacapone Orion kan försvåra upptaget av järn. Ta därför inte Entacapone Orion och järnpreparat vid samma tidpunkt. Efter att ha tagit det ena läkemedlet, vänta minst 2-3 timmar innan du tar det andra.

#### **Graviditet, amning och fertilitet**

Använd inte Entacapone Orion under graviditet eller om du ammar. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

#### **Körförmåga och användning av maskiner**

Entacapone Orion kan tillsammans med levodopa orsaka lågt blodtryck och yrsel. Var extra försiktig vid bilkörning och vid användning av maskiner.

Dessutom kan Entacapone Orion tillsammans med levodopa orsaka svår sömnhet eller att du plötsligt faller i sömn.

Kör inte bil eller använd maskiner om du upplever dessa biverkningar.

#### **Entacapone Orion innehåller sojalecitin och natrium**

Entacapone Orion innehåller sojalecitin. Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller 7,9 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordsalt) per tablett. Den högsta rekommenderade dosen (10 tabletter per dag) innehåller 79 mg natrium. Det motsvarar 4 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna

### 3. Hur du tar Entacapone Orion

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

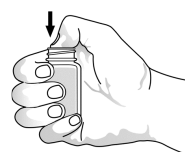
Entacapone Orion används tillsammans med läkemedel som innehåller levodopa (antingen levodopa/karbidopa-preparat eller levodopa/benserazid-preparat). Samtidigt kan du även ta andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom.

Rekommenderad dos Entacapone Orion är en tablett à 200 mg tillsammans med varje levodopados. Den högsta rekommenderade dosen är 10 tabletter per dag, d.v.s. 2000 mg Entacapone Orion.

Om du genomgår dialysbehandling p.g.a. nedsatt njurfunktion, kan din läkare komma att rekommendera dig att förlänga tiden mellan doserna.

För att öppna burken för första gången: öppna locket och tryck sedan med tummen på förseglingen tills den bryts. Se bild 1.

Bild 1



#### Användning för barn och ungdomar

Erfarenheten av Entacapone Orion för patienter under 18 år är begränsad. Användning av Entacapone Orion för barn eller ungdomar rekommenderas därför inte.

#### Om du har tagit för stor mängd av Entacapone Orion

Vid överdosering ska du kontakta din läkare, apotek eller närmaste sjukhus omedelbart.

#### Om du har glömt att ta Entacapone Orion

Skulle du glömma att ta Entacapone Orion-tabletten med din levodopados, bör du fortsätta behandlingen genom att ta nästa tablett tillsammans med nästa dos av levodopa.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

#### Om du slutar att ta Entacapone Orion

Upphör inte med att använda Entacapone Orion utan att rådfråga din läkare.

När du upphör kan din läkare behöva ändra på doseringen av dina övriga läkemedel mot Parkinsons sjukdom. Att plötsligt sluta med Entacapone Orion och andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom kan resultera i oönskade biverkningar. Se avsnitt 2 Varningar och försiktighet.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vanligtvis är de biverkningar som orsakas av Entacapone Orion milda till måttliga.

Vissa av biverkningarna orsakas ofta av de förhöjda effekterna av levodopabehandlingen och är vanligast då behandlingen inleds. Om du upplever sådana effekter när behandlingen med Entacapone Orion inleds ska du kontakta din läkare som kan behöva justera din dos av levodopa.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Ofrivilliga rörelser med svårigheter att utföra frivilliga rörelser (dyskinesier);
- illamående;

- rödbrun missfärgning av urinen (ofarlig).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Överdrivna rörelser (hyperkinesier), förvärrade parkinsonsymtom, förlängda muskelsammandragningar (dystoni);
- kräkningar, diarré, magsmärtor, förstoppning, muntorrhet;
- yrsel, trötthet, ökad svettning, fall;
- hallucinationer (syn-, hörsel-, känsel- och luktförnimmelser som inte är verkliga), sömnlöshet, livliga drömmar och förvirring;
- hjärt- eller artärsjukdom (t.ex. bröstsmärta).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Hjärtattack.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- Hudutslag;
- avvikande resultat av leverfunktionstester.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Upprördhet;
- minskad aptit, viktnedgång;
- hudutslag och nässelfeber.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- Tjocktarmsinflammation (kolit), leverinflammation (hepatit) med guldfärgning av hud och ögonvitor;
- missfärgning av hud, hår, skägg och naglar.

När Entacapone Orion ges i högre doser:

Vid doser från 1 400 till 2 000 mg per dag är följande biverkningar vanligare:

- Ofrivilliga rörelser;
- illamående;
- magsmärtor.

Andra viktiga biverkningar som kan uppkomma:

- Entacapone Orion som tas tillsammans med levodopa kan i sällsynta fall få dig att känna dig mycket sömrig under dagtid och få dig att plötsligt falla i sömn;
- Malignt neuroleptikasyndrom (NMS) är en allvarlig sällsynt biverkning till läkemedel som används för att behandla sjukdomar i nervsystemet. Det kännetecknas av stelhet, muskelryckningar, skakningar, upprördhet och förvirring, medvetslöshet, hög kroppstemperatur, ökad puls och blodtryckssvängningar;
- en svår sällsynt muskelsjukdom (rabdomyolys) som orsakar smärta, ömhet och svaghet i musklerna och kan leda till njurproblem;

Du kan uppleva följande biverkningar:

- Oförmåga att stå emot impulsen att utföra en handling som kan vara skadlig, vilket kan inkludera:
  - stark impuls att spela extremt mycket trots allvarliga personliga eller familjära konsekvenser;
  - förändrat eller ökat sexuellt intresse och beteende som berör dig eller andra betydligt, till exempel en ökad sexlust;
  - okontrollerad överdriven shopping eller spenderande;
  - hetsätning (äta stora mängder mat under en kort period) eller tvångsmässigt matintag (äta mer mat än normalt och mer än vad som behövs för att tillfredsställa din hunger).

Berätta för din läkare om du upplever något av dessa symptom; man kommer diskutera hur man

ska hantera eller reducera dessa symptom.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Entacapone Orion ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på burketiketten efter Utg.dat.. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är entakapon. Varje tablett innehåller 200 mg entakapon.
- Övriga innehållsämnen i tablettkärnan är: mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, povidon och magnesiumstearat.
- Övriga innehållsämnen i tablethöljet: delvis hydrolyserad polyvinylalkohol, talk, makrogol, sojalecitin, gul järnoxid (E 172), röd järnoxid (E 172) och titandioxid (E 171).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Entacapone Orion 200 mg filmdragerade tabletter är brunoranga, ovala tabletter med ”COMT” ingraverat på ena sidan. Tabletterna är förpackade i burkar. Det finns fyra olika förpackningsstorlekar (burkar innehållande 30, 60, 100 eller 175 tabletter). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland

### **Tillverkare**

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
FI-24100 Salo  
Finland

Orion Corporation Orion Pharma  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

Orion Corporation  
Tél./Tel: +358 10 4261

**България**

Orion Corporation  
Тел.: +358 10 4261

**Česká republika**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Danmark**

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

**Deutschland**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Eesti**

Orion Pharma Eesti OÜ  
Tel: +372 66 44 550

**Ελλάδα**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**España**

Orion Corporation  
Tel.: +358 10 4261

**France**

Orion Corporation  
Tél.: +358 10 4261

**Hrvatska**

Orion Corporation  
Tel.: +358 10 4261

**Ireland**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Κύπρος**

Orion Corporation  
Τηλ: +358 10 4261

**Lietuva**

UAB Orion Pharma  
Tel: +370 5 276 9499

**Luxembourg/Luxemburg**

Orion Corporation  
Tél./Tel: +358 10 4261

**Magyarország**

Orion Corporation  
Tel.: +358 10 4261

**Malta**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Nederland**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Norge**

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

**Österreich**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Polska**

Orion Corporation  
Tel.: +358 10 4261

**Portugal**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**România**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Slovenija**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Slovenská republika**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Suomi/Finland**

Orion Corporation  
Puh./Tel: +358 10 4261

**Sverige**

Orion Pharma AB  
Tel: +46 8 623 6440



**Latvija**  
Orion Corporation  
Orion Pharma pārstāvniecība  
Tel: +371 20028332

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<https://www.ema.europa.eu>.