FASS

Sastravi

Rx EF

Teva

Filmdragerad tablett 175 mg/43,75 mg/200 mg
(Tillhandahålls ej) (Brunröd, oval, filmdragerad tablett, kupad, 7,92 x 16,6 mm, märkt med ”175” på ena sidan och ”LEC” på andra sidan.)

Medel vid parkinsonism, dopa, inklusive kombinationer med dekarboxylashämmare.

Aktiva substanser (i bokstavsordning):
Entakapon
Karbidopa (vattenfri)
Levodopa

ATC-kod:
N04BA03

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Sastravi filmdragerad tablett 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg, 175 mg/43,75 mg/200 mg, 200 mg/50 mg/200 mg, 50 mg/12,5 mg/200 mg och 75 mg/18,75 mg/200 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2023-07-26.

Indikationer

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

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll, eller mot soja eller jordnötter.
- Patienter med gravt nedsatt leverfunktion.
- Trångvinkelglaukom.
- Feokromocytom.
- Samtidig administrering av Sastravi och icke-selektiva monoaminoxidas (MAO-A och MAO-B)-hämmare (t.ex. fenelzin, tranylcypromin).
- Samtidig administrering av en selektiv MAO-A-hämmare och en selektiv MAO-B-hämmare (se avsnitt Interaktioner).
- Tidigare förekomst av neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) och/eller icke traumatisk rabdomyolys.

Dosering

Dosering

Den optimala dagsdosen måste bestämmas efter noggrann titrering av levodopadosen för varje enskild patient. Den dagliga dosen bör företrädesvis optimeras genom att använda en av sju tillgängliga tablettstyrkor (50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75

mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg, 175 mg/43,75 mg/200 mg eller 200 mg/50 mg/200 mg levodopa/karbidopa/entakapon).

Patienten bör instrueras att ta endast en Sastravi-tablett vid varje doseringstillfälle. Patienter som får mindre än 70-100 mg karbidopa per dag kan oftare uppleva illamående och kräkningar. Erfarenheten av dygnsdoser över 200 mg karbidopa är begränsad, och den maximala rekommenderade dosen av entakapon är 2 000 mg per dag, och därför är den maximala dygnsdosen 10 tabletter för Sastravistyrkorna 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg och 150 mg/37,5 mg/200 mg. Tio tabletter Sastravi 150 mg/37,5 mg/200 mg motsvarar 375 mg karbidopa om dagen. För att motsvara denna dagliga karbidopados är den maximala rekommenderade dosen 175 mg/43,75 mg/200 mg 8 tabletter om dagen och Sastravi 200 mg/50 mg/200 mg 7 tabletter om dagen.

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

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

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

dagligen kan ta en tablett 50 mg/12,5 mg/200 mg Sastravi fyra gånger dagligen istället för de vanliga levodopa/karbidopa- och entakapondoserna.

b. Vid start av Sastravi-behandling till patienter som redan behandlas med entakapon och levodopa/karbidopa i doser som inte motsvarar Sastravi 50 mg/12,5 mg/200 mg (eller 75 mg/18,75 mg/200 mg eller 100 mg/25 mg/200 mg eller 125 mg/31,25 mg/200 mg eller 150 mg/37,5 mg/200 mg eller 175 mg/43,75 mg/200 mg eller 200 mg/50 mg/200 mg) tabletter, bör doseringen med Sastravi titreras noggrant för optimal klinisk respons. Vid behandlingsstart bör Sastravi justeras till att så nära som möjligt motsvara den dagliga dos levodopa som redan brukas.

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

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

Vid Parkinsons sjukdom och motoriska end-of-dose-fluktuationer som inte är stabiliserade under pågående behandling med standardberedning av levodopa/DDC-hämmare kan start av Sastravi-behandling med motsvarande levodopadoser som vid pågående behandling övervägas. En direkt överföring från levodopa/DDC-hämmare till Sastravi rekommenderas dock inte för patienter som har dyskinesier eller vars dagliga levodopados är

över 800 mg. Hos sådana patienter är det lämpligt att påbörja behandling med entakapon separat (entakapontabletter) och justera levodopadosen vid behov, innan man går över till Sastravi-behandling.

Entakapon förstärker effekten av levodopa. Det kan därför vara nödvändigt att reducera levodopadosen med 10-30 % de första dagarna eller veckorna efter behandlingsstart med Sastravi, speciellt till patienter med dyskinesi. Den dagliga dosen av levodopa kan reduceras genom ökning av doseringsintervallet och/eller genom reducering av levodopamängden per dos, beroende på patientens kliniska tillstånd.

Justering av dosen under behandling

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

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

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

Att avbryta Sastravi-behandling: Om behandling med Sastravi (levodopa/karbidopa/entakapon) avbryts och patienten överförs till behandling med levodopa/DDC-hämmare utan entakapon, är det nödvändigt att justera doseringen av andra läkemedel mot

Parkinsons sjukdom, speciellt levodopa, för att uppnå tillräcklig kontroll av parkinsonsymtom.

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

Äldre: Det krävs ingen dosjustering av Sastravi hos äldre.

Nedsatt leverfunktion: Administrering av Sastravi till patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion bör ske med försiktighet. Dosreducering kan vara nödvändig (se avsnitt Farmakokinetik). Vid svårt nedsatt leverfunktion, se avsnitt Kontraindikationer.

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

Administreringssätt

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

Varningar och försiktighet

- Sastravi rekommenderas inte för behandling av läkemedelsinducerade extrapyramidala reaktioner.
- Sastravi bör administreras med försiktighet till patienter med ischemisk hjärtsjukdom, allvarlig kardiovaskulär sjukdom eller

lungsjukdom, bronkialastma, njursjukdomar eller endokrina sjukdomar, tidigare magsår eller tidigare kramper.

- Hos patienter med tidigare hjärtinfarkt som har kvarstående nodal förmaksarytmi eller ventrikelarytmi, bör hjärtfunktionen övervakas framför allt under initial dosjustering.
- Alla patienter som behandlas med Sastravi bör övervakas noga med hänsyn till utveckling av mentala förändringar, depressioner med självmordstendenser eller annat allvarligt asocialt beteende. Patienter med tidigare eller aktuella psykos er bör behandlas med försiktighet.
- Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel med dopaminreceptorblockerande egenskaper, speciellt D2-receptorantagonister, bör ske med försiktighet, och patienten bör observeras noga avseende avtagande antiparkinsoneffekt eller förvärrade parkinsonsymtom.
- Patienter med kroniskt vidvinkelglaukom kan behandlas med Sastravi med försiktighet, under förutsättning att det intraokulära trycket är välkontrollerat och att patienten övervakas noga med hänsyn till förändringar i det intraokulära trycket.
- Sastravi kan inducera ortostatisk hypotension. Sastravi bör därför ges med försiktighet till patienter som använder andra läkemedel som kan ge ortostatisk hypotension.
- Entakapon tillsammans med levodopa har associerats med somnolens och plötsligt uppträdande sömnattacker hos patienter med Parkinsons sjukdom och försiktighet ska därför iakttas vid bilkörning eller användning av maskiner (se avsnitt Trafik).
- I kliniska prövningar var dopaminerga biverkningar, t.ex. dyskinesi, vanligare bland patienter som fick entakapon och dopaminagonister (såsom bromokriptin), selegilin eller

amantadin, jämfört med de som erhöll placebo med denna kombination. Doseringen av andra läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom kan behöva justeras när Sastravi-behandling inleds hos en patient som inte behandlas med entakapon.

- Rabdomyolys, sekundärt efter svåra dyskinesier eller neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) har vid enstaka tillfällen observerats hos patienter med Parkinsons sjukdom. Därför bör abrupt dosreducering eller utsättning av levodopa övervakas noga, särskilt hos patienter som också använder neuroleptika. NMS, inklusive rabdomyolys och hypertermi kännetecknas av motoriska symtom (rigiditet, myokloni, tremor), förändringar av mental status (t.ex. agitation, förvirring, koma), hypertermi, autonom dysfunktion (takykardi, instabilt blodtryck) och förhöjt serumkreatininfosfokinas. I individuella fall förekommer endast en del av dessa symtom och/eller fynd. Tidig diagnos är viktig för lämplig behandling av NMS. Ett syndrom som liknar NMS inkluderande muskulär rigiditet, förhöjd kroppstemperatur, mentala förändringar och förhöjt serumkreatininfosfokinas har rapporterats vid abrupt utsättning av läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom. Varken NMS eller rabdomyolys har rapporterats i samband med entakaponbehandling i kontrollerade prövningar med abrupt utsättning av entakapon. Sedan marknadsintroduktionen av entakapon har enskilda fall av NMS rapporterats, speciellt efter abrupt reducering eller utsättning av entakapon och andra samtida dopaminerga läkemedel. Då det anses motiverat, bör byte från Sastravi till levodopa och DDC-hämmare utan entakapon, eller annan dopaminerg behandling, ske långsamt och en höjning av levodopadosen kan bli nödvändig.

- Vid behov av generell anestesi kan behandlingen med Sastravi fortsätta så länge patienten får inta vätska och läkemedel peroralt. Om behandlingen måste stoppas tillfälligt, kan Sastravi-behandlingen återupptas med samma dagliga dos som tidigare så snart perorala läkemedel kan tas.
- Periodisk utvärdering av leverfunktion, blodbildning, kardiovaskulära funktioner och njurfunktion rekommenderas vid längre tids behandling med Sastravi.
- För patienter med diarré rekommenderas uppföljning av vikt för att undvika en potentiellt kraftig viktminskning. 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 ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impulskontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impulskontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar innehållande levodopa såsom Sastravi. Om patienten utvecklar dessa symtom rekommenderas att behandlingen omprövas.
- Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som leder till en överdriven användning av läkemedlet hos vissa patienter som behandlas med karbidopa/levodopa. Innan behandling påbörjas ska patienter och vårdgivare varnas för den potentiella risken att utveckla DDS (se även avsnitt Biverkningar).

- För patienter som upplever progressiv anorexi, asteni och viktminskning inom en relativt kort tid bör en medicinsk utvärdering inklusive undersökning av leverfunktionen övervägas.
- Levodopa/karbidopa kan förorsaka falskt positiva resultat när teststickor används för kontroll av ketoner i urinen, och denna reaktion ändras inte när man kokar urinprovet. Användning av glukosoxidasmetoder kan ge falskt negativa resultat för glykosuri.

Natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett , d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

Interaktioner

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

Försiktighet bör iakttas när följande läkemedel administreras samtidigt med levodopabehandling.

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

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

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

På grund av entakapons affinitet till cytokrom P450 2C9 in vitro (se avsnitt Farmakokinetik), kan Sastravi eventuellt påverka läkemedel

vars metabolism är beroende av detta isoenzym, såsom S-warfarin. I en interaktionsstudie med friska frivilliga, förändrade dock entakapon inte plasmanivåerna av S-warfarin, medan AUC för R-warfarin ökade i genomsnitt med 18 % (konfidensintervall90 11-26 %). INR-värdena ökade i genomsnitt med 13 % (konfidensintervall90 6-19 %). Kontroll av INR rekommenderas därför då behandling med Sastravi inleds hos patienter som får warfarin.

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

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

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

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av levodopa/karbidopa/entakapon-kombinationen till gravida kvinnor. Djurstudier på de enskilda föreningarna har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Potentiell

risk för människa är okänd. Sastravi bör inte ges under graviditet om inte fördelarna för modern överväger eventuella risker för fostret.

Amning

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

Fertilitet

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

Trafik

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

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

Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

b. Lista med biverkningar i tabellform

Följande biverkningar, angivna i tabell 1, har sammanställts både från poolade data från elva dubbelblinda kliniska prövningar bestående av 3 230 patienter (1 810 behandlas med levodopa/karbidopa/entakapon eller entakapon i kombination med levodopa/DDC-hämmare, och 1 420 behandlades med placebo i kombination med levodopa/DDC-hämmare eller kabergolin i kombination med levodopa/DDC-hämmare), och från data erhållet efter marknadsföringsgodkännande sedan entakapon i kombination tillsammans med levodopa/DDC-hämmare introducerades till marknaden.

Biverkningarna är ordnade under rubriker efter frekvens, med de mest frekventa först, enligt följande konvention: Mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data, eftersom ingen god uppskattning kan härledas från kliniska prövningar eller epidemiologiska studier).

Tabell 1. Biverkningar

Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	Anemi
Mindre vanliga:	Trombocytopeni
Metabolism och nutrition	
Vanliga:	Viktminskning*, minskad aptit*
Psykiska störningar	
Vanliga:	Depression, hallucinationer, förvirringstillstånd*, onormala drömmar*, ångest, sömnlöshet
Mindre vanliga:	Psykos, agitation*
Ingen känd frekvens:	Självmordsbeteenden, dopaminergt dysregleringssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Dyskinesi*
Vanliga:	Parkinsonism förvärras (t.ex. bra dykinesi)*, tremor, on-off-fenomen, dystoni, psykisk

	försämring (t.ex. minne njurfunktion, demens), sömnighet, yrsel*, huvudvärk
Frekvens okänd:	Malignt neuroleptikasyndrom*
Ögon	
Vanliga:	Dimsyn
Hjärtat	
Vanliga:	Ischemisk hjärtsjukdom, andra än hjärtinfarkt (t.ex. angina pectoris)**, oregelbunden hjärtrytm
Mindre vanliga:	Hjärtinfarkt**
Blodkärl:	
Vanliga:	Ortostatisk hypotension, hypertension
Mindre vanliga:	Gastrointestinal blödning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga:	Dyspné
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré*, illamående*
Vanliga:	Förstoppning*, kräkningar*, dyspepsi, buksmärta och obehag*, muntorrhet*
Mindre vanliga:	Kolit*, dysfagi
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	Avvikande leverfunktion*
Frekvens okänd:	Hepatit med i huvudsak kolestatisk funktioner (se avsnitt Varningar och försiktighet)*
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Utslag*, hyperhidros

Mindre vanliga:	Missfärgningar av annat än urinen (t.ex. hud, naglar, hår, svett)*
Sällsynta:	Angioödem
Ingen känd frekvens:	Urtikaria*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga:	Smärta i muskler, muskeloskeletala systemet och bindväv*
Vanliga:	Muskelkramper, artralgi
Ingen känd frekvens:	Rabdomyolys*

Njurar och urinvägar

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

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

** Incidensen av hjärtinfarkt och andra händelser av ischemiska hjärtsjukdomar (0,43 % och 1,54 % respektive) härrör från en analys av 13 dubbelblinda studier på 2 082 patienter med end-of-dose motoriska fluktuationer som fick entakapon.

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar som främst hänför sig till entakapon eller är vanligare med entakapon än levodopa/DDC-hämmare ensam är markerade med en asterisk i tabell 1, avsnitt Biverkningar b. Vissa av dessa biverkningar är relaterade till ökad dopaminerg aktivitet (t.ex. dyskinesi, illamående och kräkningar) och uppträder vanligtvis i början av behandlingen. Minskning av levodopadosen minskar svårighetsgrad och frekvens av dessa dopaminerga reaktioner. Få biverkningar är kända för att direkt hänföras till den aktiva substansen entakapon inklusive diarré och rödbrun missfärgning av urinen. Entakapon kan i vissa fall även orsaka missfärgning av t.ex. hud, naglar, hår och svett. Andra biverkningar med en asterisk i tabell 1 i avsnitt Biverkningar b baseras antingen på att de är mer frekvent förekommande (av frekvensen skillnad på minst 1 %) i de kliniska prövningarna med entakapon än levodopa/DDCI ensamt, eller på de enskilda säkerhetsrapporter som mottagits efter introduktion av entakapon på marknaden.

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

Störd impulskontroll: Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar innehållande levodopa såsom Sastravi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som ses hos vissa patienter vilka

behandlas med karbidopa/levodopa. Berörda patienter uppvisar ett mönster av dopaminergt läkemedelsmissbruk med doser högre än det som krävs för att kontrollera motoriska symptom, vilket i vissa fall kan resultera i svåra dyskinesier (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

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

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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Data efter marknadsintroduktionen inkluderar enstaka fall av överdosering där den högsta rapporterade dagsdosen levodopa och entakapon har varit minst 10 000 mg respektive 40 000 mg. Akuta symtom och tecken i dessa fall inkluderade agitation, förvirring, koma, bradykardi, ventrikulär takykardi, Cheyne-Stokes andning, missfärgning av hud, tunga och konjunktiva samt missfärgad urin. Behandling av akut överdosering med Sastravi är densamma som för akut överdos med levodopa. Pyridoxin kan

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

ges och frekvensen av biverkningar som t.ex. illamående reduceras.

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Farmakokinetik

Allmänna egenskaper hos den aktiva substansen

Absorption

Det föreligger påtagliga inter- och intraindividuella variationer i absorption av levodopa, karbidopa och entakapon. Både levodopa och entakapon absorberas och elimineras snabbt. Karbidopa absorberas och elimineras något långsammare jämfört med levodopa. Biotillgängligheten för levodopa är 15-33 %, för karbidopa 40-70 % och för entakapon 35 % efter en 200 mg peroral dos, när de ges var för sig utan de två andra substanserna. Måltider rika på stora neutrala aminosyror kan fördröja och reducera absorptionen av levodopa. Föda påverkar inte absorption en av entakapon signifikant.

Distribution

Distributionsvolymerna för både levodopa (Vd 0,36–1,6 l/kg) och entakapon (Vdss 0,27 l/kg) är relativt små. För karbidopa finns inga tillgängliga data.

Levodopa är bara i liten grad, cirka 10-30 %, bundet till plasmaproteiner, karbidopa är bundet cirka 36 %, medan entakapon i hög grad är bundet till plasmaproteiner (cirka 98 %) främst albumin. Vid terapeutiska koncentrationer tränger inte

entakapon bort andra höggradigt bundna läkemedel (t.ex. warfarin, salicylsyra, fenylbutazon eller diazepam) från bindningsställena. Entakapon trängs heller inte i någon signifikant grad bort av något av dessa läkemedel vid terapeutiska eller högre koncentrationer.

Metabolism

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

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

Entakapon metaboliseras nästan fullständigt före utsöndring via urinen (10-20 %) och via galla/faeces (80-90 %). Huvudmetabolismvägen är glukuronidering av entakapon och dess aktiva metabolit, cisisomeren, som utgör cirka 5 % av totala plasmamängden.

Eliminering

Totala clearance för levodopa ligger i området 0,55-1,38 l/kg/tim och för entakapon i området 0,70 l/kg/tim. Halveringstiden för eliminering (t1/2) är 0,6-1,3 timmar för levodopa, 2-3 timmar för karbidopa och 0,4-0,7 timmar för entakapon, när de ges var för sig.

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

Data från *in vitro*-studier med humana levermikrosomberedningar indikerar att entakapon hämmar cytokrom P450 2C9 (IC50~4 µM). Entakapon visade låg eller ingen hämning av andra typer av P450-isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A och CYP2C19), se avsnitt Interaktioner.

Egenskaper hos patienter

Äldre

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

Kön

Biotillgängligheten hos levodopa är signifikant högre hos kvinnor än hos män. I farmakokinetiska studier med levodopa/karbidopa/entakapon är biotillgängligheten för levodopa högre hos kvinnor än hos män, främst på grund av skillnaden i kroppsvikt, medan det inte finns någon skillnad mellan könen vad gäller karbidopa och entakapon.

Nedsatt leverfunktion

Entakapons metabolism är långsammare hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B), vilket medför förhöjd plasmakoncentration av entakapon i både absorptions- och elimineringsfaserna (se avsnitt Dosering och

Kontraindikationer). Inga särskilda farmakokinetiska studier finns rapporterade för karbidopa och levodopa beträffande patienter med nedsatt leverfunktion, men det är tillrådligt att levodopa/karbidopa/entakapon bör ges med försiktighet till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

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

Prekliniska uppgifter

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

Innehåll

Varje tablett innehåller 50 mg levodopa, 12,5 mg karbidopa (som monohydrat) och 200 mg entakapon.

Varje tablett innehåller 75 mg levodopa, 18,75 mg karbidopa (som monohydrat) och 200 mg entakapon.
Varje tablett innehåller 100 mg levodopa, 25 mg karbidopa (som monohydrat) och 200 mg entakapon.
Varje tablett innehåller 125 mg levodopa, 31,25 mg karbidopa (som monohydrat) och 200 mg entakapon.
Varje tablett innehåller 150 mg levodopa, 37,5 mg karbidopa (som monohydrat) och 200 mg entakapon.
Varje tablett innehåller 175 mg levodopa, 43,75 mg karbidopa (som monohydrat) och 200 mg entakapon.
Varje tablett innehåller 200 mg levodopa, 50 mg karbidopa (som monohydrat) och 200 mg entakapon.

Hjälpämne med känd effekt:
Sastravi 50 mg/12,5 mg/200 mg filmdragerade tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 0,48 mg lecitin (soja) (E322).
Sastravi 75 mg/18,75 mg/200 mg filmdragerade tabletter:Varje filmdragerad tablett innehåller 0,54 mg lecitin (soja) (E322).
Sastravi 100 mg/25 mg/200 mg filmdragerade tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 0,60 mg lecitin (soja) (E322).
Sastravi 125 mg/31,25 mg/200 mg filmdragerade tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 0,66 mg lecitin (soja) (E322).
Sastravi 150 mg/37,5 mg/200 mg filmdragerade tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 0,72 mg lecitin (soja) (E322).
Sastravi 175 mg/43,75 mg/200 mg filmdragerade tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 0,78 mg lecitin (soja) (E322).
Sastravi 200 mg/50 mg/200 mg filmdragerade tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 0,83 mg lecitin (soja) (E322).

Tablettkärna:
Kroskarmellosnatrium

Hydroxipropylcellulosa
Trehalosdihydrat
Cellulosapulver
Natriumsulfat, anhydrat
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat

Filmdragering:
Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad
Talk
Titandioxid (E171)
Makrogol
Röd järnoxid (E172)
Lecitin (soja) (E322)
Gul järnoxid (E172)

Hållbarhet, förvaring och hantering

2 år.
Förvaras vid högst 30°C.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 100 mg/25 mg/200 mg Brunröd, oval, filmdragerad tablett, kupad, 7,23 x 15,3 mm, märkt med ”100” på ena sidan och ”LEC” på andra sidan.
100 styck burk, 453:40, F
130 styck burk, 1002:94, F
Filmdragerad tablett 125 mg/31,25 mg/200 mg Brunröd, oval, filmdragerad tablett, kupad, 7,5 x 15,8 mm, märkt med ”125” på ena sidan och ”LEC” på andra sidan.

100 styck burk, 552:49, F
130 styck burk, 1116:04, F
Filmdragerad tablett 150 mg/37,5 mg/200 mg Brunröd, oval, filmdragerad tablett, kupad, 7,68 x 16,2 mm, märkt med ”150” på ena sidan och ”LEC” på andra sidan.
100 styck burk, 441:49, F
130 styck burk, 1179:28, F
Filmdragerad tablett 175 mg/43,75 mg/200 mg Brunröd, oval, filmdragerad tablett, kupad, 7,92 x 16,6 mm, märkt med ”175” på ena sidan och ”LEC” på andra sidan.
100 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
130 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Filmdragerad tablett 200 mg/50 mg/200 mg Brunröd, oval, filmdragerad tablett, kupad, 8,21 x 17,2 mm, märkt med ”200” på ena sidan och ”LEC” på andra sidan.
130 styck burk, 1053:64, F
100 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Filmdragerad tablett 50 mg/12,5 mg/200 mg Brunröd, oval, filmdragerad tablett, kupad, 6,85 x 14,2 mm, märkt med ”50” på ena sidan och ”LEC” på andra sidan.
100 styck burk, 456:49, F
130 styck burk, 1145:43, F
Filmdragerad tablett 75 mg/18,75 mg/200 mg Brunröd, oval, filmdragerad tablett, kupad, 7,04 x 14,7 mm, märkt med ”75” på ena sidan och ”LEC” på andra sidan.
100 styck burk, 639:32, F
130 styck burk, 1134:24, F