

Comtess[®]

R F_f

Orion Pharma

Filmdragerad tablett 200 mg

(brunorange, oval, bikonvex, filmdragerad, "COMT" ingraverat på ena sidan)

Medel vid Parkinsons sjukdom

Aktiv substans:

Entakapon

ATC-kod:

N04BX02

Läkemedel från Orion Pharma omfattas av

Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2020-10-08

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.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot jordnötter eller soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- 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 Interaktioner).
- Tidigare sjukdomshistoria med neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) och/eller icke-traumatisk rabdomyolys.

Dosering

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 Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion:

Se avsnitt Kontraindikationer.

Äldre

Ingen dosjustering av entakapon behöver göras till äldre.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Comtess 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 Farmakokinetik).

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 potentiera 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 Interaktioner).

Entakapon ges alltid som tillägg till levodopabehandling. Därför bör de försiktighetsåtgärder som gäller för levodopabehandling också iakttas 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 Biverkningar). 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 Dosering 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 iakttas vid bilkörning eller användning av maskiner (se även avsnitt Trafik).

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

Patienter bör regelbundet monitoreras för utvecklingen av impulskontrollstörningar. Patienter och omhändertagare ska göras uppmärksamma på att beteendesymtom på impulskontrollstörningar inklusive patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande eller köpande, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter

behandlade med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar så som Comtess tillsammans med levodopa. Översyn av behandlingen rekommenderas om sådana symtom uppstår.

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

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

Interaktioner

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

I enkeldosstudier med friska frivilliga iakttogs inga interaktioner mellan entakapon och imipramin eller mellan entakapon och moklobemid. Likaledes observerades inga interaktioner mellan entakapon och selegilin vid studier med upprepade 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 Kontraindikationer 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 Biverkningar).

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 Farmakokinetik), 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 % (CI₉₀ 11-26 %). INR-värdena ökade i genomsnitt med 13 % (CI₉₀ 6-19 %). Kontroll av INR rekommenderas därför då entakapon ges till patienter som får warfarin.

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.

Trafik

Comtess 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 Varningar och försiktighet).

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*

Psyksiska störningar
Vanliga: Insomnia, hallucinationer, förvirring, paroniria (mardrömmar)
Mycket sällsynta: Agitation
Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Dyskinesi Vanliga: Förvärrad parkinsonism, yrsel, dystoni, hyperkinesi
Hjärtat** Vanliga: Ischemisk hjärtsjukdom annat än hjärtinfarkt (t.ex. angina pectoris) Mindre vanliga: Hjärtinfarkt
Magtarmkanalen Mycket vanliga: Illamående Vanliga: Diarré, buksmärta, muntorrhet, förstoppning, kräkning Mycket sällsynta: Anorexi Ingen känd frekvens: Kolit
Lever och gallvägar Sällsynta: Avvikande resultat vid leverfunktionstest Ingen känd frekvens: Hepatit huvudsakligen med kolestatiska drag (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Hud och subkutan vävnad Sällsynta: Erytematöst eller makulopapulöst hudutslag Mycket sällsynta: Urtikaria Ingen känd frekvens: Missfärgning av hud, hår, skägg och naglar
Njurar och urinvägar Mycket vanliga: Missfärgning av urin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Vanliga: Trötthet, ökad svettning, fall Mycket sällsynta: Viktminskning

* 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$),

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data, eftersom ingen väldgrundad 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 Comtess tillsammans med levodopa (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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

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.

Farmakodynamik

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 $\pm$ SD)

Studie I: ON-tiden per dygn i timmar (h)			
	Entakapon (n=85)	Placebo (n=86)	Skillnad
Baseline	9,3 $\pm$ 2,2	9,2 $\pm$ 2,5	
Vecka 8-24	10,7 $\pm$ 2,2	9,4 $\pm$ 2,6	1 tim 20 min 8,3 % Cl ₉₅ %, 45 min - 1 tim 56 min
Studie II: ON-tiden per dygn i procent (%)			
	Entakapon (n=103)	Placebo (n=102)	Skillnad
Baseline	60,0 $\pm$ 15,2	60,8 $\pm$ 14,0	

Vecka 8-24	66,8±14,5	62,8±16,80	4,5 % (0 tim 35 min) Cl ₉₅ %, 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 %.

Farmakokinetik

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. Biotillgänglighet en 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 (Vd_{ss}). Cirka 92 % av dosen elimineras under β -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-isoenzym (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A och CYP2C19) (se avsnitt Interaktioner).

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 Kontraindikationer). Njurinsufficiens påverkar inte entakapons farmakokinetik. Däremot kan ett längre dosintervall övervägas åt patienter som genomgår dialysbehandling.

Prekliniska uppgifter

Gängse 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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg entakapon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,53 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

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)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

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

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 200 mg (brunorange, oval, bikonvex,
filmdragerad, "COMT" ingraverat på ena sidan)
100 styck burk, 305:09, F
30 styck burk, *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Filmdragerad tablett 200 mg