

16. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33514

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg levodopa, 12,5 mg vandfri carbidopa (som 13,5 mg carbidopamonohydrat) og 200 mg entacapon.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg levodopa, 18,75 mg vandfri carbidopa (som 20,24 mg carbidopamonohydrat) og 200 mg entacapon.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg levodopa, 25 mg vandfri carbidopa (som 27 mg carbidopamonohydrat) og 200 mg entacapon.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 125 mg levodopa, 31,25 mg vandfri carbidopa (som 33,74 mg cardidopamonohydrat) og 200 mg entacapon.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg levodopa, 37,5 mg vandfri carbidopa (som 40,48 mg cardidopamonohydrat) og 200 mg entacapon.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 175 mg levodopa, 43,75 mg vandfri carbidopa (som 47,23 mg cardidopamonohydrat) og 200 mg entacapon.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg levodopa, 50 mg vandfri carbidopa (som 54 mg cardidopamonohydrat) og 200 mg entacapon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket på 50 mg levodopa/12,5 mg vandfri carbidopa/200 mg entacapon indeholder 112 mg lactose.

Hver filmovertrukket tablet på 75 mg levodopa/18,75 mg vandfri carbidopa/200 mg entacapon indeholder 124 mg lactose.

Hver filmovertrukket tablet på 100 mg levodopa/25 mg vandfri carbidopa/200 mg entacapon indeholder 139 mg lactose.

Hver filmovertrukket tablet på 125 mg levodopa/31,25 mg vandfri carbidopa/200 mg entacapon indeholder 152 mg lactose.

Hver filmovertrukket tablet på150 mg levodopa/37,5 mg vandfri carbidopa/200 mg entacapon indeholder 166 mg lactose.

Hver filmovertrukket tablet på 175 mg levodopa/43,75 mg vandfri carbidopa/200 mg entacapon indeholder 180 mg lactose.

Hver filmovertrukket tablet på 200 mg levodopa/50 mg vandfri carbidopa/200 mg entacapon indeholder 194 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

50 mg levodopa/12,5 mg vandfri carbidopa/200 mg entacapon

Brunrøde, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter præget "50" på den ene side og glatte på den anden side. Diameter: 11 mm.

75 mg levodopa/18,75 mg vandfri carbidopa/200 mg entacapon

Lysebrunrøde, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter præget "75" på den ene side og glatte på den anden side. Størrelse: 14 mm×8 mm.

100 mg levodopa/25 mg vandfri carbidopa/200 mg entacapon

Brunrøde, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter præget "100" på den ene side og glatte på den anden side. Størrelse: 17 mm×8 mm.

125 mg levodopa/31,25 mg vandfri carbidopa/200 mg entacapon

Lysebrunrøde, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter præget "125" på den ene side og glatte på den anden side. Størrelse: 14 mm×9 mm.

150 mg levodopa/37,5 mg vandfri carbidopa/200 mg entacapon

Brunrøde, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter præget "150" på den ene side og glatte på den anden side. Størrelse: 15 mm×10 mm.

175 mg levodopa/43,75 mg vandfri carbidopa/200 mg entacapon

Lysebrunrøde, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter præget "175" på den ene side og glatte på den anden side. Størrelse: 17 mm×8 mm.

200 mg levodopa/50 mg vandfri carbidopa/200 mg entacapon

Mørkebrunrøde, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter præget "200" på den ene side og glatte på den anden side. Størrelse: 17 mm×8 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" er indiceret til behandling af voksne patienter med Parkinsons sygdom og motoriske end-of dose fluktuationer, som ikke kan stabiliseres på behandling med levodopa/dopa-decarboxylase (DDC) hæmmere.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den optimale daglige dosis skal tilpasses hver enkelt patients behov ved titrering af levodopa. Den daglige dosis skal fortrinsvis optimeres til en af de syv tilgængelige styrker (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/carbidopa/entacapon).

Patienten skal instrueres i kun at tage én enkelt Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" tablet ved hver dosering. Patienter, der får mindre en 70–100 mg carbidopa pr. dag, oplever oftere kvalme og kaster op. Da der er begrænset erfaring med brug af totale døgndoser større end 200 mg carbidopa, og den anbefalede maksimale daglige dosis af entacapon er 2 000 mg, er den maksimale dosis derfor 10 tabletter pr. dag for Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" styrker på 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg og 150 mg/37,5 mg/200 mg. Ti Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" tabletter med styrken 150 mg/37,5 mg/200 mg svarer til 375 mg carbidopa pr. dag. I henhold til denne daglige carbidopadosis, er den anbefalede daglige maksimale dosis for styrken 175 mg/43,75 mg/200 mg 8 tabletter pr. dag og for Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" 200 mg/50 mg/200 mg 7 tabletter pr. dag.

Sædvanligvis bør Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" anvendes til patienter, der allerede er i behandling med tilsvarende doser af standardformuleringer med levodopa/DDC-hæmmer og entacapon.

*Sådan overføres patienter, der er i behandling med levodopa/DDC-hæmmer (carbidopa eller benserazid)-præparater og entacapon-tabletter til Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma"*

a. Patienter, der allerede er i behandling med entacapon og standardformuleringer med levodopa/carbidopa i styrker tilsvarende Levodopa/Carbidopa/Entacapone G.L. Pharma", kan overføres direkte til den tilsvarende Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" tablet.

F.eks. kan en patient, der tager en tablet på 50 mg/12,5 mg levodopa/carbidopa samtidig med en tablet entacapon på 200 mg 4 gange dagligt, i stedet tage en 50 mg/12,5 mg/200 mg Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" tablet 4 gange dagligt.

b. Ved initiering af Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" behandling hos patienter, der allerede er i behandling med entacapon og levodopa/carbidopa i doser, der ikke findes i styrker tilsvarende Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" tabletter (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), bør doseringen af Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" omhyggeligt titreres til et optimalt klinisk respons.

Ved start skal doseringen af Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" tilpasses, så den ligger så tæt som muligt på den daglige dosis af levodopa, der hidtil er anvendt.

c. Ved initiering af Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" behandling hos patienter, der allerede er i behandling med entacapon og levodopa/benserazid i en standardformulering, bør behandlingen med levodopa/benserazid afbrydes den foregående aften og Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" initieres den efterfølgende morgen. Startdosis af Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" bør indeholde enten den samme mængde af levodopa eller en anelse (5–10 %) mere.

*Sådan overføres patienter, der ikke er i behandling med entacapon til Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma"*

Initiering af behandling med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" kan overvejes i tilsvarende doser som nuværende behandling hos nogle patienter med Parkinsons sygdom og motoriske end-of-dose fluktuationer, som ikke er stabiliseret på den eksisterende behandling med standardformulering af levodopa/DDC-hæmmer. Dog kan det ikke anbefales at overføre patienter direkte fra levodopa/DDC-hæmmer til Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" hos patienter med dyskinesier, eller hvor den daglige levodopadosering er højere end 800 mg. Hos disse patienter kan det tilrådes at introducere entacaponbehandling separat (entacapontabletter) og om nødvendigt justere levodopadoseringen, før der igangsættes behandling med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma".

Entacapon forstærker virkningen af levodopa. Det kan derfor være nødvendigt at reducere

levodopadosis med 10–30 % i løbet af de første dage eller uger efter behandlingsstart med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma", specielt hos patienter med dyskinesier. Den daglige dosis af levodopa kan reduceres ved at øge dosisintervallerne og/eller ved at reducere levodopamængden pr. dosis, afhængigt af patientens kliniske tilstand.

*Dosisjustering under behandling*

Når der er behov for mere levodopa og/eller en stigning i dosisfrekvens, skal behovet for en alternativ Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" styrke vurderes indenfor dosisanbefalingerne.

Hvis der er behov for mindre levodopa, skal den totale daglige dosis af Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" reduceres enten ved at reducere doseringshyppigheden ved at øge tiden mellem doserne, eller ved at vælge en lavere styrke af Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" ved hver dosering.

Hvis der samtidig med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" tages andre produkter indeholdende levodopa, skal anbefalingen om maksimal daglig dosis følges.

*Seponering af Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" behandling*

Hvis behandling med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" (levodopa/carbidopa/entacapon) afbrydes, og patienten overføres til behandling med levodopa/DDC-hæmmer uden entacapon, er det nødvendigt at justere doseringen af anden antiparkinson-behandling, specielt levodopa, for at opnå tilstrækkelig kontrol over parkinsonsymptomerne.

*Pædiatrisk population*

Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma"s sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

*Ældre*

Det er ikke nødvendigt med dosisjusteringer hos ældre.

*Nedsat leverfunktion*

Det tilrådes at Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" administreres med forsigtighed til patienter med mild til moderat leversvigt. Dosisreduktion kan være nødvendig (se pkt. 5.2). Ved alvorligt nedsat leverfunktion se pkt. 4.3.

*Nedsat nyrefunktion*

Nedsat nyrefunktion påvirker ikke entacapons farmakokinetik. Der foreligger ikke specifikke studier på farmakokinetik med levodopa og carbidopa hos patienter med nyreinsufficiens. Der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling af patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, inklusive dialysepatienter, med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" (se pkt. 5.2).

Administration

Hver tablet skal indtages peroralt, med eller uden føde (se pkt. 5.2). En tablet indeholder én behandlingsdosis og tabletterne må kun administreres som hele tabletter.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Alvorligt nedsat leverfunktion.
* Snævervinklet glaukom.
* Fæokromocytom.
* Samtidig administration af Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" og non-selektive monoaminooxidase (MAO-A og MAO-B)-hæmmere (f.eks. phenelzin, tranylcypromin).
* Samtidig administration med en selektiv MAO-A-hæmmer plus en selektiv MAO-B-hæmmer (se pkt. 4.5).
* Malignt neuroleptikasyndrom (MNS) og/eller ikke-traumatisk rabdomyolyse i anamnesen.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

* Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" er ikke egnet til behandling af lægemiddelinducerede ekstrapyramidale reaktioner.
* Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" bør administreres med forsigtighed til patienter med iskæmisk hjertesygdom, alvorlig kardiovaskulær eller pulmonal sygdom, asthma bronchiale, nyresygdomme eller endokrine sygdomme eller ulcus pepticum eller kramper i anamnesen.
* Hos patienter, der tidligere har haft myokardieinfarkt, og som har efterfølgende atrium nodale eller ventrikulære arytmier, bør hjertefunktionen overvåges med særlig omhu i den periode, hvor initial dosisjustering foretages.
* Alle patienter, der behandles med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma", bør overvåges omhyggeligt med hensyn til udvikling af mentale forandringer, depression med suicidale tendenser og anden alvorligt ændret social adfærd. Patienter med tidligere eller eksisterende psykoser bør behandles med forsigtighed.
* Samtidig indgift af antipsykotiske lægemidler med dopaminreceptor-blokerende egenskaber, specielt D2-receptorantagonister bør ske med forsigtighed, og patienten bør følges omhyggeligt for aftagende antiparkinson-virkning eller forværring af parkinson-symptomer.
* Patienter med kronisk åbenvinklet glaukom kan behandles med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" med forsigtighed, hvis det intraokulære tryk er velkontrolleret, og patienten overvåges nøje med hensyn til ændringer i det intraokulære tryk.
* Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" kan inducere ortostatisk hypotension. Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" bør derfor gives med forsigtighed til patienter, der anvender andre lægemidler, som kan forårsage ortostatisk hypotension.
* Entacapon sammen med levodopa er blevet forbundet med døsighed og pludselig indsættende søvnepisoder hos patienter med Parkinsons sygdom, og der bør derfor udvises forsigtighed ved bilkørsel og brug af maskiner (se pkt. 4.7).
* I kliniske studier har dopaminerge bivirkninger, f.eks. dyskinesier, vist sig at forekomme oftere hos patienter i behandling med entacapon og dopaminagonister (som bromokriptin), selegilin eller amantadin sammenlignet med dem, der fik placebo i kombination med de samme stoffer. Det kan være nødvendigt at justere doserne af andre antiparkinson-lægemidler, når behandling med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" igangsættes hos en patient, der ikke allerede er i behandling med entacapon.
* Hos patienter med Parkinsons sygdom er rabdomyolyse sekundært til alvorlige dyskinesier eller malignt neuroleptikasyndrom (MNS) observeret i sjældne tilfælde. Pludselig dosisreduktion eller seponering af levodopa bør derfor følges nøje, specielt hos patienter som desuden får neuroleptika. MNS, omfattende rabdomyolyse og hypertermi, karakteriseres ved motoriske symptomer (rigiditet, myoklonus, tremor), ændring i mental tilstand (f.eks. agitation, forvirring, koma), hypertermi, autonom dysfunktion (takykardi, labilt blodtryk) og forhøjet serum kreatinfosfokinase. I individuelle tilfælde vil der kun være nogle af disse symptomer og/eller fund til stede. En tidlig diagnose er vigtig for korrekt håndtering af MNS. Et syndrom, der ligner malignt neuroleptikasyndrom og omfatter muskelstivhed, forhøjet kropstemperatur, mentale forandringer og øget serum kreatinfosfokinase, er rapporteret ved pludselig seponering af antiparkinsonmidler. Hverken MNS eller rabdomyolyse er rapporteret i forbindelse med entacaponbehandling i kliniske afprøvninger, hvor entacapon blev seponeret pludseligt. Efter at entacapon er kommet på markedet, er der rapporteret enkeltstående tilfælde af MNS, især i forbindelse med pludselig reducering eller afbrydelse af behandlingen med entacapon og anden samtidig behandling med dopaminerge lægemidler. Hvis det anses for nødvendigt, skal erstatningen af Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" med levodopa/DDC-hæmmer uden entacapon eller anden dopaminerg behandling foregå langsomt, og en forøget levodopadosis kan være nødvendig.
* Hvis der er behov for generel anæstesi, kan behandling med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" fortsætte, så længe patienten kan indtage væske og medicin peroralt. Hvis det er nødvendigt at afbryde behandlingen midlertidigt, kan den genoptages, så snart oral medicin kan indtages, med samme daglige dosis som tidligere.
* Det anbefales jævnligt at vurdere den hepatiske-, hæmatopoietiske-, kardiovaskulære- og renale funktion ved forlænget behandling med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma".
* Hvis patienten får diarré, anbefales det at kontrollere vægten regelmæssigt for at undgå et eventuelt uforholdsmæssigt stort vægttab. Længevarende eller vedvarende diarré, der optræder ved anvendelse af entacapon, kan være tegn på colitis. I tilfælde af længerevarende eller vedvarende diarré bør lægemidlet seponeres og passende behandling og undersøgelser overvejes.
* Patienter skal kontrolleres regelmæssigt for udvikling af impulskontrolforstyrrelser. Patienter og omsorgspersoner skal informeres om, at der kan forekomme adfærdssymptomer på impulskontrolforstyrrelser, herunder patologisk spilletrang, øget libido, hyperseksualitet, tvangsforbrug eller sygelig købelyst, udtalt overspisning og spiseforstyrrelser hos patienter, der behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge lægemidler, der indeholder levodopa, herunder Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma". En evaluering af behandlingen anbefales, hvis sådanne symptomer opstår.
* Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS), som er en addiktiv forstyrrelse, der medfører overdreven brug af lægemidlet, er set hos visse patienter, der er blevet behandlet med carbidopa/levodopa. Før initiering af behandling skal patienter og plejere advares om den potentielle risiko for udvikling af DDS (se også pkt. 4.8).
* Hvis patienten oplever progressiv anoreksi, asteni og vægttab inden for relativt kort tid, bør det overvejes at udføre en generel medicinsk evaluering inklusive undersøgelse af leverfunktionen.
* Levodopa/carbidopa kan medføre falsk positive resultater, når der anvendes sticks til urinprøver for ketonstoffer, og denne reaktion ændres ikke ved at koge urinprøven. Anvendelse af glucoseoxidasemetoder kan medføre falsk negative resultater for glykosuri.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. anbefalet maksimal daglig dosis, dvs. det er i det væsentlige ”natriumfrit”.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Andre antiparkinsonmidler*

Indtil nu har der ikke været tegn på interaktioner, der vil udelukke samtidig brug af standard-antiparkinson-lægemidler med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" behandling. Entacapon i høje doser kan påvirke absorptionen af carbidopa. Der er imidlertid ikke observeret interaktioner med carbidopa i det anbefalede doseringsskema (200 mg entacapon op til 10 gange dagligt). Der er ikke observeret interaktioner mellem entacapon og seligilin i studier med gentagen dosering hos patienter med Parkinsons sygdom, som blev behandlet med levodopa/DDC-hæmmer. Indtaget sammen med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" bør den daglige dosis af selegilin ikke overstige 10 mg.

Forsigtighed bør udvises ved samtidig brug af følgende aktive stoffer og levodopabehandling

*Antihypersentiva*

Symptomatisk postural hypotension kan opstå, når patienter, som allerede anvender antihypertensiva, får levodopa i tillæg. Dosisjustering af antihypersentivt lægemiddel kan være nødvendigt.

*Antidepressiva*

Reaktioner, inklusive hypertension og dyskinesier, er i sjældne tilfælde rapporteret ved samtidig indgift af tricykliske antidepressiva og levodopa/carbidopa. Interaktioner mellem entacapon og imipramin og mellem entacapon og moclobemid har været undersøgt i enkeltdosisstudier hos raske frivillige. Der blev ikke observeret nogen farmakodynamiske interaktioner. Et stort antal parkinson-patienter er blevet behandlet med kombinationen levodopa, carbidopa og entacapon og flere andre lægemidler, bl.a. MAO-A-hæmmere, tricykliske antidepressiva, noradrenalin-reuptake-hæmmere som f.eks. desipramin, maprotilin og venlafaxin og lægemidler, som metaboliseres via COMT (f.eks. katekollignende forbindelser, paroxetin). Der er ikke set farmakodynamiske interaktioner. Der skal imidlertid udvises forsigtighed, når disse lægemidler anvendes samtidigt med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Andre lægemidler*

Dopaminreceptor-antagonister (f.eks. nogle antipsykotika og antiemetika), phenytoin og papaverin kan reducere levodopas terapeutiske virkning. Patienter, der anvender disse lægemidler samtidig med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma", bør nøje overvåges med henblik på reduceret terapeutisk respons.

Pga. entacapons affinitet til cytokrom P450 2C9 *in vitro* (se pkt. 5.2) kan Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" potentielt interferere med aktive substanser, hvis metabolisering er afhængig af dette isoenzym, som f.eks. S-warfarin. I et interaktionsstudie hos raske, frivillige forsøgspersoner ændrede entacapon imidlertid ikke plasmaniveauerne for S-warfarin, mens AUC for R-warfarin øgedes i gennemsnit med 18 % [CI90 11– 26 %]. INR-værdierne øgedes i gennemsnit med 13 % [CI90 6–19 %]. Det anbefales derfor at kontrollere INR ved behandlingsstart med Levodopa/Carbidopa/Enta­capone "G.L. Pharma" hos patienter, der allerede er i behandling med warfarin.

*Andre former for interaktioner*

Levodopa konkurrerer med visse aminosyrer, og absorptionen af Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" kan derfor være nedsat hos patienter på proteinrig kost.

Levodopa og entacapon kan danne chelater med jern i mave-tarm-kanalen. Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" og jernpræparater bør derfor tages med mindst 2–3 timers mellemrum (se pkt. 4.8).

*In-vitro data*

Entacapon bindes til humant albumin – bindingssted II, der også binder flere andre

lægemidler, inklusive diazepam og ibuprofen. Ifølge *in vitro* studier er signifikant forskydning ikke forekommet ved terapeutiske koncentrationer af lægemidlet. Til dato er der derfor ingen tegn på sådanne interaktioner.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra brug af kombinationen levodopa/carbidopa/entacapon hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet for hvert af de enkelte stoffer (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" bør ikke anvendes under graviditet, med mindre fordelene for moderen opvejer mulige risici for fosteret.

Amning

Levodopa udskilles i human mælk. Der er set laktationshæmning under behandling med levodopa.

Carbidopa og entacapon udskilles i mælken hos dyr, men det vides ikke om stofferne udskilles i human mælk. Levodopas, carbidopas eller entacapons sikkerhed hos nyfødte er ikke kendt. Kvinder bør ikke amme, når de er i behandling med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma".

Fertilitet

Der er i prækliniske undersøgelser med entacapon, carbidopa eller levodopa alene ikke observeret bivirkninger med hensyn til fertilitet. Fertilitetsundersøgelser med dyr er ikke udført med kombinationen af entacapon, levodopa og carbidopa.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" kan i væsentlig grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Levodopa, carbidopa og entacapon kan sammen forårsage svimmelhed og symptomatisk ortostatisme. Derfor skal der udvises forsigtighed ved bilkørsel samt betjening af maskiner.

Patienter i behandling med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma", som viser tegn på døsighed og/eller pludselige søvnanfald, skal informeres om at undlade at føre bil eller deltage i aktiviteter, hvor nedsat årvågenhed kan føre til risiko for alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f.eks. betjene maskiner), indtil disse episoder er ophørt (se pkt. 4.4).

**4.8 Bivirkninger**

a. Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i forbindelse med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" er dyskinesier, som forekommer hos cirka 19 % af patienterne; gastrointestinale symptomer, herunder kvalme og diarré forekommer hos henholdsvis cirka 15 % og 12 % af patienterne, smerter i muskler, knogler og bindevæv forekommer hos cirka 12 % af patienterne, og harmløs rødbrun misfarvning af urinen (kromaturi) forekommer hos cirka 10 % af patienterne. Alvorlige tilfælde af gastrointestinal blødning (ikke almindelig) og angioødem (sjælden) er påvist i kliniske studier med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" eller entacapon kombineret med levodopa/DDC-hæmmer. Alvorlig hepatitis, overvejende kolestatisk, rabdomyolyse og malignt neuroleptikasyndrom kan forekomme i forbindelse med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma", selv om der ikke påvist tilfælde fra de kliniske studiedata.

b. Bivirkningsliste i tabelform

De bivirkninger, der er opført i tabel 1, er samlet både fra poolede data fra elleve dobbeltblinde kliniske studier omfattende 3230 patienter (1810 behandlet med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" eller entacapon i kombination med levodopa/DDC-hæmmer og 1420 patienter behandlet med placebo i kombination med levodopa/DDC-hæmmer eller cabergolin i kombination med levodopa/DDC-hæmmer) og fra post-marketing data efter introduktion af entacapon på markedet til anvendelse i kombination med levodopa/DDC-hæmmer.

Bivirkningerne er opdelt efter hyppighed med de hyppigste først og efter følgende konvention:

Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100), sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000), meget sjælden (<1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data, da ingen valide estimater har kunnet opnås i kliniske og epidemiologiske studier).

**Tabel 1. Bivirkninger**

*Blod og lymfesystem*

Almindelig: Anæmi

Ikke almindelig: Trombocytopeni

*Metabolisme og ernæring*

Almindelig: Vægttab\*, nedsat appetit\*

*Psykiske forstyrrelser*

Almindelig: Depression, hallucination, konfusion\*, abnorme drømme\*, angst, insomni

Ikke almindelig: Psykoser, agitation\*

Ikke kendt: Suicidal adfærd, dopaminergt dysreguleringssyndrom

*Nervesystemet*

Meget almindelig: Dyskinesi\*

Almindelig: Forværring af Parkinsons sygdom (f.eks. bradykinesi)\*, tremor, on og off fænomen, dystoni, nedsat mental funktion (f.eks. dårlig hukommelse, demens), døsighed, svimmelhed\*, hovedpine

Ikke kendt: Malignt neuroleptikasyndrom\*

*Øjne*

Almindelig: Sløret syn

*Hjerte*

Almindelig: Iskæmisk hjertesygdom undtagen myokardieinfarkt (f.eks. angina pectoris)\*\*, uregelmæssig hjerterytme

Ikke almindelig: Myokardieinfarkt\*\*

*Vaskulære sygdomme*

Almindelig: Ortostatisk hypotension, hypertension

Ikke almindelig: Gastrointestinal blødning

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Almindelig: Dyspnø

*Mave-tarm-kanalen*

Meget almindelig: Diarré\*, kvalme\*

Almindelig: Obstipation\*, opkastning\*, dyspepsi, abdominalsmerter og ubehag\*, mundtørhed\*

Ikke almindelig: Colitis\*, dysfagi

*Lever og galdeveje*

Ikke almindelig: Unormale leverfunktionsprøver\*

Ikke kendt: Hepatitis hovedsagelig med galdeophobning (se pkt. 4.4)\*

*Hud og subkutane væv*

Almindelig: Udslæt\*, hyperhidrose

Ikke almindelig: Andre misfarvninger end urin (f.eks. hud, negle, hår, sved)\*

Sjælden: Angioødem

Ikke kendt: Urticaria\*

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Meget almindelig: Smerter i muskler, knogler og bindevæv\*

Almindelig: Muskelspasmer, artralgi

Ikke kendt: Rabdomyolyse\*

*Nyrer og urinveje*

Meget almindelig: Kromaturi\*

Almindelig: Urinvejsbetændelse

Ikke almindelig: Urinretention

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Almindelig: Brystsmerter, perifert ødem, fald, gangforstyrrelser, asteni, træthed

Ikke almindelig: Utilpashed

\* Bivirkninger, som fortrinsvis kan tilskrives entacapon, eller som er hyppigere (med hyppighedsforskel på mindst 1 % i kliniske studiedata) med entacapon end med levodopa/DDChæmmer alene. Se pkt. c.

\*\* Hyppigheden af myokardieinfarkt og andre iskæmiske hjertesygdomme (henholdsvis 0,43 % og 1,54 %) stammer fra en analyse af 13 dobbeltblinde studier med 2 082 patienter med end-of-dose motoriske fluktuationer, der fik entacapon.

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger, som fortrinsvis kan tilskrives entacapon, eller som er hyppigere med entacapon end med levodopa/DDC-hæmmer alene, er mærket med en stjerne i Tabel 1, pkt. 4.8 b. Nogle af disse bivirkninger relaterer til øget dopaminerg aktivitet (f.eks. dyskinesi, kvalme og opkastning) og forekommer oftest i begyndelsen af behandlingen. Reduktion af levodopadosis nedsætter alvorlighed og hyppighed af disse dopaminerge reaktioner. Få bivirkninger kan direkte tilskrives det aktive stof entacapon, herunder diarré og rødligbrun misfarvning af urin. Entacapon kan i nogle tilfælde også medføre misfarvning af f.eks. hud, negle, hår og sved. Andre bivirkninger mærket med en stjerne i Tabel 1, pkt. 4.8 b er mærket på grund af enten deres hyppigere forekomst (med hyppighedsforskel på mindst 1 %) i kliniske studiedata med entacapon end med levodopa/DDC-hæmmer alene eller i de individuelle sikkerhedsrapporter, der er modtaget efter entacapons introduktion på markedet.

Der er sjældent forekommet kramper med levodopa/carbidopa, men der er imidlertid ikke fundet årsagssammenhæng med behandling med levodopa/carbidopa.

Impulskontrolforstyrrelser: Patologisk spilletrang, øget libido, hyperseksualitet, tvangsforbrug eller sygelig købelyst, udtalt overspisning og spiseforstyrrelser kan optræde hos patienter, der behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge lægemidler, der indeholder levodopa, herunder Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" (se pkt. 4.4).

Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en addiktiv forstyrrelse, der er set hos visse patienter, der er blevet behandlet med carbidopa/levodopa. Berørte patienter udviser et kompulsivt mønster af dopaminergt lægemiddelmisbrug med anvendelse af højere doser end hensigtsmæssigt til kontrol af de motoriske symptomer, hvilket i nogle tilfælde kan medføre svær dyskinesi (se også pkt. 4.4).

Entacapon sammen med levodopa er blevet forbundet med enkeltstående tilfælde af udtalt somnolens i dagtimerne og pludseligt indsættende søvnanfald.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Post-marketing data omfatter isolerede tilfælde af overdosis, hvor den største daglige dosis af levodopa og entacapon har været henholdsvis 10.000 mg og 40.000 mg. I disse tilfælde af overdosis var de akutte symptomer og tegn: Agitation, tilstand af forvirring, koma, bradykardi, ventrikulær takykardi, Cheyne-Stokes respiration, misfarvning af hud, tunge og konjunktiva og kromaturi. Behandling af akut overdosering med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" er den samme som ved akut overdosering med levodopa. Pyridoxin har imidlertid ingen effekt på virkningerne af Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma". Sygehusindlæggelse anbefales, og generel understøttende behandling bør igangsættes med umiddelbar mavetømning og gentagne doser med medicinsk kul over tid. Dette kan specielt øge eliminationen af entacapon ved at reducere absorptionen/reabsorptionen fra mave-tarm-kanalen. Respiration, kredsløb og nyrefunktion bør omhyggeligt overvåges og understøttende tiltag iværksættes. Ekg-overvågning bør igangsættes, og patienten bør følges nøje mht. mulig udvikling af arytmier. Behandling med antiarytmika bør indgives ved behov. Muligheden for at patienten har taget andre lægemidler samtidig med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma", skal overvejes. Effekten af dialysebehandling ved overdosering er ukendt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiparkinson lægemidler, dopa og dopa-derivater,

ATC-kode: N04BA03.

I henhold til gældende opfattelse er symptomer ved Parkinsons sygdom knyttet til manglen på dopamin i *corpus striatum*. Dopamin krydser ikke blodhjernebarrieren. Levodopa, forløberen til dopamin, krydser blodhjernebarrieren og reducerer symptomerne forbundet med sygdommen.

Levodopa metaboliseres i høj grad perifert, og kun en lille del af indgivet dosis når derfor centralnervesystemet, hvis levodopa administreres uden hæmmere af de metaboliske enzymer.

Carbidopa og benserazid er perifere DDC-hæmmere, der reducerer den perifere metabolisme af levodopa til dopamin ved at gøre mere levodopa tilgængelig for hjernen. Når decarboxyleringen af levodopa reduceres ved samtidig administration af en DDC-hæmmer, kan en lavere dosis af levodopa benyttes, og forekomsten af bivirkninger såsom kvalme reduceres.

Ved at hæmme decarboxylase med en DDC-hæmmer bliver catechol-O-methyltransferase (COMT) hovedmetaboliseringsvejen for levodopa perifert og katalyserer omdannelsen af levodopa til 3-Omethyldopa (3-OMD), en potentiel skadelig metabolit af levodopa. Entacapon er en reversibel, specifik og hovedsagelig perifert virkende COMT-hæmmer, beregnet til samtidig administrering med levodopa. Entacapon reducerer clearance af levodopa fra blodet og fører til øget AUC i levodopas farmakokinetiske profil. Som et resultat af dette forstærkes og forlænges den kliniske respons af hver levodopadosis.

De terapeutiske virkninger af Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" er vist i to fase III dobbeltblinde studier, hvor 376 patienter med Parkinsons sygdom med motoriske end-of-dose-fluktuationer blev behandlet med enten entacapon eller placebo ved hver levodopa/DDC-hæmmer dosis. Daglig ”on-tid” (timer) med eller uden entacapon blev registreret i dagbøger af patienterne. I det første studie øgede entacapon gennemsnitligt ”on-tiden” med 1 time og 20 minutter (CI95 % 45 minutter, 1 time 56 minutter) fra baseline. Dette svarer til en øgning på 8,3 % i andel af daglig ”on-tid”. Tilsvarende var reduktionen af daglig ”off-tid” 24 % i entacapongruppen og 0 % i placebogruppen. I det andet studie sås en øgning i den gennemsnitlige andel af daglig ”on-tid” med 4,5 % (CI95 % 0,93 %, 7,97 %) fra baseline. Dette svarer til en gennemsnitlig øgning i daglig ”on-tid” på 35 minutter. Tilsvarende blev den daglige ”off-tid” reduceret med 18 % med entacapon og 5 % med placebo. Virkningen af Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" -tabletter svarer til entacapon 200 mg tabletter administreret samtidig med markedsførte præparater af standard formuleringer med carbidopa/levodopa i tilsvarende doser, og disse resultater kan derfor også anvendes til at beskrive virkningen af Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma".

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

De aktive indholdsstoffers generelle egenskaber

*Absorption/fordeling*

Der er betydelig inter- og intraindividuelle variationer med hensyn til absorption af levodopa, carbidopa og entacapon. Både levodopa og entacapon absorberes og elimineres hurtigt. Carbidopa absorberes og elimineres lidt langsommere end levodopa.

Biotilgængeligheden for levodopa er 15–33 %, for carbidopa 40–70 % og for entacapon 35 % efter en peroral dosis på 200 mg, når disse gives hver for sig uden de to andre aktive stoffer. Måltider, der er rige på store, neutrale aminosyrer, kan forsinke og reducere absorptionen af levodopa. Absorptionen af entacapon påvirkes kun i ubetydelig grad af mad. Fordelingsvolumenet for både levodopa (Vd 0,36–1,6 l/kg) og entacapon (Vdss 0,27 l/kg) er relativt lille, og mens, der ikke findes nogen tilgængelige data for carbidopa.

Levodopa bindes kun i mindre omfang, ca. 10–30 %, til plasmaproteiner, og carbidopa bindes med ca. 36 %, mens entacapon bindes betydeligt til plasmaproteiner (ca. 98 %), hovedsageligt til serum albumin. Ved terapeutiske koncentrationer erstatter entacapon ikke andre lægemidler med høj proteinbinding (f.eks. warfarin, salicylsyre, phenylbutazon eller diazepam), og entacapon bliver heller ikke i nogen signifikant grad erstattet af disse stoffer, hverken i terapeutiske eller højere koncentrationer

*Biotransformation og elimination*

Levodopa metaboliseres i høj grad til forskellige metabolitter: Decarboxylering via dopadecarboxylase (DDC) og O-methylering via catechol-O-methyltransferase (COMT) er de vigtigste metaboliseringsveje.

Carbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter, der udskilles i urinen som glukoronider og ikke-konjugerede komponenter. Uændret carbidopa udgør 30 % af det, der totalt udskilles i urinen.

Entacapon metaboliseres næsten fuldstændigt før udskillelse via urinen (10–20 %) og via galde og fæces (80–90 %). Hovedmetaboliseringsvejen er glukoronidering af entacapon og den aktive metabolit, cis-isomeren, som udgør ca. 5 % af den totale plasmamængde.

Total clearance for levodopa ligger i området 0,55–1,38 l/kg/time og for entacapon i området 0,70 l/kg/time. Halveringstiden ved elimintaion (t½) er 0,6–1,3 timer for levodopa, 2–3 timer for carbidopa og 0,4–0,7 timer for entacapon, når de er indtaget hver for sig.

Pga. kort halveringstid ved elimination opstår der reelt ingen akkumulering af levodopa eller entacapon ved gentagen indgift.

Data fra in vitro studier, hvor der er anvendt humant, lever mikrosomale præparationer, indikerer, at entacapon hæmmer cytokrom P450 2C9 (IC50 ~ 4 μM). Entacapon udviste lav eller ingen hæmning af andre typer af P450 isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A og CYP2C19); se pkt. 4.5.

Patientkarakteristika

*Ældre*

Absorptionen af levodopa, indgivet uden carbidopa og entacapon, er større og elimineringen langsommere hos ældre end hos yngre personer. Imidlertid er absorptionen af levodopa ens for ældre og yngre personer, når carbidopa kombineres med levodopa, men AUC er stadig 1,5 gange større hos ældre pga. reduceret DDC-aktivitet og lavere clearance ved højere alder. Der er ingen signifikant forskel i AUC for carbidopa eller entacapon mellem yngre (45–64 år) og ældre (65–75 år).

*Køn*

Biotilgængeligheden af levodopa er signifikant højere hos kvinder end hos mænd. I farmakokinetiske studier med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" var biotilgængeligheden af levodopa højere for kvinder end for mænd, hovedsageligt pga. forskellen i kropsvægt, mens der ikke sås kønsforskelle med carbidopa og entacapon.

*Nedsat leverfunktion*

Metaboliseringen af entacapon er reduceret hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (”Child-Pugh” klasse A og B), hvilket medfører øget plasmakoncentration af entacapon både i absorptions- og eliminationsfasen (se pkt. 4.2 og 4.3). Der er ikke rapporteret om specifikke farmakokinetiske studier med carbidopa og levodopa hos patienter med nedsat leverfunktion, men det anbefales imidlertid, at Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" gives med forsigtighed til patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion.

*Nedsat nyrefunktion*

Nedsat nyrefunktion påvirker ikke entacapons farmakokinetiske egenskaber. Der er ikke rapporteret om specifikke farmakokinetiske studier af levodopa og carbidopa hos patienter med nedsat nyrefunktion. Imidlertid bør et længere doseringsinterval med Levodopa/Carbidopa/Entacapone "G.L. Pharma" overvejes for patienter i dialysebehandling (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data for levodopa, carbidopa og entacapon testet alene eller i kombination viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. I toksicitetsstudier med gentagne doser med entacapon er anæmi observeret, hvilket sandsynligvis skyldes entacapons evne til chelatbinding med jern. Med hensyn til reproduktionstoksicitet for entacapon er der observeret lavere fostervægt og en let forsinket knogleudvikling hos kaniner ved systemiske eksponeringsniveauer i det terapeutiske område. Både levodopa og kombinationer af carbidopa og levodopa har forårsaget viscerale misdannelser og skeletmisdannelser hos kaniner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Croscarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Poloxamer

Hydroxypropylcellulose (E463)

Lactosemonohydrat

Filmovertræk

*50/12,5/200 mg, 100/25/200 mg og 150/37,5/200 mg:*

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Glycerol (E422)

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Magnesiumstearat (E470b)

Polysorbat (E433)

Hydroxypropylcellulose (E463)

*75/18,75/200 mg, 125/31,25/200 mg og 175/43,75/200 mg:*

Hypromellose,

Titandioxid (E171)

Glycerol (E422)

Rød jernoxid (E172)

Magnesiumstearat (E470b)

Polysorbat (E433)

Hydroxypropylcellulose (E463)

*200mg/50mg/200mg:*

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Glycerol (E422)

Rød jernoxid (E172)

Magnesiumstearat (E470b)

Polysorbat (E433)

Hydroxypropylcellulose (E463)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

36 måneder.

Efter første åbning af tabletbeholderen: 3 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-flaske med en induktionsforsegling af aluminium og silica gel-beholder (som en løs komponent) i HDPE-flasken.

Pakningsstørrelser: 100 og 130 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

G.L. Pharma GmbH

Schlossplatz 1

8502 Lannach

Østrig

**Repræsentant**

G.L. Pharma Nordic AB

Övägen 1

21647 Limhamn

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50/12,5/200 mg: 69774

75/18,75/200 mg: 69775

100/25/200 mg: 69776

125/31,25/200 mg: 69777

150/37,5/200 mg: 69778

175/43,75/200 mg: 69779

200/50/200 mg: 69780

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. oktober 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. januar 2025