

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Comtess 200 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg entacapon.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 0,53 mg sojalecithin og 7,9 mg natrium som en bestanddel af hjælpestofferne.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Brun-orange, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet med ”COMT” præget på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Entacapon er indiceret som adjuvant til levodopa/benserazid eller levodopa/carbidopa hos voksne patienter med Parkinsons sygdom og end-of-dose fluktuationer, der ikke kan stabiliseres på disse kombinationer.

4.2 Dosering og administration

Entacapon bør kun ordineres sammen med levodopa/benserazid eller levodopa/carbidopa. Tilsvarende ordinationsinformation gælder for disse levodopapræparater med hensyn til ordination sammen med entacapon.

Dosering

En 200 mg tablet tages sammen med hver dosis af levodopa/dopa-decarboxylasehæmmer. Den maksimale anbefalede dosis er 200 mg 10 gange daglig, hvilket er 2000 mg entacapon.

Entacapon forøger virkningen af levodopa. For at reducere de til levodopa-relaterede bivirkninger såsom dyskinesier, kvalme, opkastning og hallucinationer er det ofte nødvendigt at justere levodopadoseringen inden for de første dage til uger efter start af entacaponbehandling. Den daglige dosis af levodopa bør eventuelt reduceres med 10–30% ved at forlænge doseringsintervallet og/eller ved at reducere mængden af levodopa pr. dosis, afhængig af patientens kliniske tilstand.

Hvis entacaponbehandlingen afbrydes, er det nødvendigt at justere doseringen af de andre antiparkinsonpræparater, specielt levodopa for at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne.

Entacapon øger biotilgængeligheden af levodopa for levodopa/benserazidstandardformuleringer en smule mere (5–10%) end for levodopa/carbidopastandardformuleringer. Dette kan medføre, at patienter, der behandles med levodopa/benserazidstandardformuleringer, behøver en større reduktion af deres levodopadosis, når entacaponbehandlingen påbegyndes.

Nedsat nyrefunktion

Nyreinsufficiens påvirker ikke entacapons farmakokinetik, og det er ikke nødvendigt at justere doseringen ved nyreinsufficiens. Kun hos patienter i dialysebehandling bør det overvejes at forlænge doseringsintervallet (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Se pkt. 4.3.

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre.

Pædiatrisk population

Comtess' sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Entacapon administreres oralt samtidig med hver dosering af levodopa/benserazid eller levodopa/carbidopa.

Entacapon kan indtages sammen med eller uden fødeindtagelse (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller overfor jordnødder eller soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Nedsat leverfunktion.
- Fæokromocytom.
- Samtidig brug af entacapon og nonselektive monoaminoxidase (MAO-A og MAO-B)-hæmmere (f.eks. phenelzin, tranylcypromin).
- Samtidig brug af en selektiv MAO-A-hæmmer plus en selektiv MAO-B-hæmmer og entacapon (se pkt. 4.5).
- Malignt neuroleptikasyndrom (MNS) og/eller ikke-traumatisk rhabdomyolyse i anamnesen.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Rhabdomyolyse sekundært til svære dykinesier eller malignt neuroleptikasyndrom (MNS) er i sjældne tilfælde set hos patienter med Parkinsons sygdom.

MNS, inklusive rhabdomyolyse og hypertermi er karakteriseret ved muskelsymptomer (stivhed, myocloni, rysten), ændring af mental status (f.eks. agitation, konfusion, koma), hypertermi, autonomisk dysfunktion (tachycardi, labilt blodtryk) og forhøjet serumkreatinphosphokinase. I enkelte tilfælde er kun nogle af disse symptomer og/eller fund tilstede.

Hverken MNS eller rhabdomyolyse er blevet rapporteret i forbindelse med entacaponbehandling i kontrollerede studier, hvor entacaponbehandling blev brat afsluttet. Efter markedsføring er indrapporteret enkeltstående tilfælde af MNS, især efter pludselig nedsættelse eller afbrydelse af entacapon og andre samtidige dopaminerge lægemidler. Når det skønnes nødvendigt, skal behandlingsafbrydelse af entacapon og anden dopaminerg behandling ske langsomt, og hvis der opstår tegn og/eller symptomer på MNS eller rhabdomyolyse på trods af en langsom nedtrapning af entacapon, kan en øgning i levodopadosis være nødvendigt.

Entacaponbehandling bør administreres med forsigtighed til patienter med iskæmisk hjertesygdom.

På grund af sin virkningsmekanisme kan entacapon indvirke på metabolismen af stoffer, der indeholder en catechol-gruppe og potensere deres virkning. Entacapon bør derfor administreres med forsigtighed til patienter, der behandles med lægemidler, der metaboliseres af catechol-O-metyl transferase (COMT), f.eks. rimeterol, isoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfa-metyl-dopa og apomorphin (se pkt. 4.5).

Entacapon administreres altid som adjuvant til levodopabehandling. Derfor bør forsigtighedsregler vedrørende levodopabehandling overvejes i forbindelse med entacaponbehandling. Entacapon øger biotilgængeligheden af levodopa for standardformuleringer af levodopa/benserazid 5–10% mere end for standardformuleringer af levodopa/carbidopa. Derfor kan dopaminerge bivirkningsreaktioner forekomme hyppigere, hvis entacapon føjes til levodopa/benserazidbehandlingen (se ligeledes pkt. 4.8). For at nedsætte de levodopa-relaterede bivirkninger vil det ofte være nødvendigt at justere levodopadoseringen inden for de første dage eller uger efter starten på entacaponbehandlingen afhængig af patientens kliniske tilstand (se pkt. 4.2 og pkt. 4.8).

Entacapon kan forværre levodopa-induceret ortostatisk hypotension. Entacapon bør gives med forsigtighed til patienter, der tager andre lægemidler, som forårsager ortostatisk hypotension.

I kliniske studier var dopaminerge bivirkninger f.eks. dyskinesier hyppigere hos de patienter, der behandlede med entacapon og dopaminerge agonister (som f.eks. bromocriptin), selegilin eller amantadin sammenlignet med de patienter, der fik placebo sammen med agonisterne. Doseringen af andre antiparkinson lægemidler må muligvis justeres, når der startes behandling med entacapon.

Entacapon i forbindelse med levodopa er sat i forbindelse med unaturlig døsigthed (somnolens) samt episoder med pludselig søvn-anfald hos patienter med Parkinsons sygdom. Derfor bør der udvises forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner (se også pkt. 4.7).

Hvis patienten får diarré, anbefales det at kontrollere vægten regelmæssigt for at undgå et eventuelt uforholdsmæssigt stort vægttab. Længerevarende 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 monitoreres regelmæssigt for udvikling af patologiske vane- og impulshandlinger. Patienter og behandlere skal gøres opmærksomme på, at adfærdssymptomer på patologisk vane- og impulskontrol inklusiv patologisk spillelyst, forøget libido, hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspising kan opstå hos patienter, som bliver behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger, såsom Comtess i kombination med levodopa. Det anbefales at genoverveje behandlingen, hvis disse symptomer opstår.

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.

Comtess indeholder sojalecithin. Patienter, som er overfølsomme over for jordnødder eller soja, bør ikke tage denne medicin.

Dette lægemiddel indeholder 7,9 mg natrium pr. tablet. Den maksimale anbefalede daglige dosis (10 tabletter) indeholder 79 mg natrium, svarende til 4 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke med den rekommanderede administration og dosering observeret nogen interaktion med carbidopa. Farmakokinetiske interaktioner med benserazid er ikke undersøgt.

I enkelt dosis kliniske studier med raske frivillige fandtes ikke interaktion mellem entacapon og imipramin eller entacapon og meclobemid. I kliniske studier med gentagne doser hos Parkinsonpatienter fandtes ikke interaktion med selegilin. Der er stadig begrænset erfaring med samtidig administration af entacapon og en række lægemidler som MAO-A-hæmmere, tricykliske antidepressiva, noradrenalin re-uptake-hæmmere (desipramin, maprotilin og venlafaxin) samt lægemidler, som metaboliseres af COMT (f.eks. catechol-strukturforbindelser: rimeterol, isoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfa-methyldopa, apomorphin og paroxetin). Der bør udvises forsigtighed, når disse produkter anvendes samtidig med entacapon (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4).

Entacapon kan anvendes med selegilin (en selektiv MAO-B-hæmmer), men den daglige dosis af selegilin bør ikke overstige 10 mg.

Entacapon kan i mave-tarmkanalen danne chelater med jern. Entacapon og jernpræparater bør tages med mindst 2–3 timers mellemrum (se pkt. 4.8).

Entacapon bindes til humant albumin - bindingssted II, hvilket også kan binde adskillige andre lægemidler inklusive diazepam og ibuprofen. Kliniske interaktionsstudier med diazepam og non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler er ikke udført. Ifølge *in vitro* studier er signifikant forskydning ikke forekommet ved terapeutiske koncentrationer af lægemidlet.

På grund af affinitet til cytokrom P450 2C9 *in vitro* (se pkt. 5.2), kan entacapon potentielt interferere med lægemidler med metabolisme, der er afhængig af dette isoenzym, såsom S-warfarin.

I et interaktionsstudie med raske forsøgspersoner sås ingen ændringer af S-warfarin på plasmaniveau, mens AUC for R-warfarin i gennemsnit øgedes med 18% [CI₉₀ 11-26%]. INR-værdierne øgedes i gennemsnit med 13% [CI₉₀ 6-19%]. Derfor anbefales kontrol af INR, når entacapon gives til patienter, der samtidig er i behandling med warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke observeret nogen teratogen eller primær føtotoksisk virkning i dyreforsøg, hvor entacapon blev administreret i betydeligt højere doser end de terapeutisk anbefalede doser. Da der ikke er erfaring med administration af entacapon til gravide kvinder, bør entacapon ikke anvendes under graviditet.

Amning

I dyreforsøg udskilles entacapon i modermælken. Sikkerheden ved administration af entacapon til børn er ukendt. Kvinder bør derfor ikke amme ved behandling med entacapon.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Comtess sammen med levodopa kan i væsentlig grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Entacapon kan sammen med levodopa forårsage svimmelhed og symptomatisk ortostatisme. Derfor bør forsigtighed udvises, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

Patienter, der er i behandling med entacapon i forbindelse med levodopa, og hvor unaturlig døsighed (somnolens) og/eller perioder med pludselige søvnanfald optræder, skal oplyses om, at de skal undlade at føre motorkøretøj og undgå at deltage i aktiviteter (f.eks. betjening af maskiner), hvor nedsat opmærksomhed kan bringe deres eget eller andres liv og helbred i fare. Dette gælder så længe disse bivirkninger optræder (se også pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger forårsaget af entacapon er relateret til øget dopaminerg aktivitet og optræder hyppigst i begyndelsen af behandlingen. Reduktion af levodopadosis nedsætter sværhedsgraden og hyppigheden af disse bivirkninger. Den anden hyppige gruppe af bivirkninger er relateret til mave-tarmkanalen og inkluderer kvalme, opkastning, abdominale smerter, forstoppelse og diarré. Urinen kan blive misfarvet og blive farvet rødbrun af entacapon, men denne bivirkning er harmløs.

Sædvanligvis er bivirkninger forårsaget af entacapon milde til moderate. I kliniske studier har den mest almindelige bivirkning, der har ført til afbrydning af behandlingen med entacapon, været symptomer fra mave-tarmkanalen (f.eks. diarré 2,5%) og øget dopaminerg bivirkning af levodopa (f.eks. dyskinesi 1,7%).

Dyskinesier (27%), kvalme (11%), diarré (8%), abdominale smerter (7%) og mundtørhed (4,2%) blev rapporteret signifikant hyppigere med entacapon end placebo i poolede data fra kliniske studier, hvor 406 patienter har fået den aktive medicin, og 296 patienter har fået placebo.

Visse af disse bivirkninger, som dyskinesier, kvalme og abdominale smerter, kan være hyppigere ved højere doser (1.400–2.000 mg per dag) end ved lavere doser af entacapon.

Bivirkninger listet i tabelform

Bivirkningerne listet i nedenstående Tabel 1 er akkumuleret både fra kliniske studier med entacapon og efter markedsføring af entacapon.

Tabel 1 * Bivirkninger

Psykiske forstyrrelser		
Almindelig:		Insomni, hallucinationer, konfusion, paroniria (mareridt)
Meget sjælden:		Agitation
Nervesystemet		
Meget almindelig:		Dyskinesi
Almindelig:		Forværring af Parkinsons sygdom, svimmelhed, dystoni, hyperkinesi
Hjerte **		
Almindelig:		Andre tilfælde af iskæmisk hjertesygdom end myokardieinfarkt (f.eks. angina pectoris)
Ikke almindelig:		Myokardieinfarkt
Mave-tarm-kanalen		
Meget almindelig:		Kvalme
Almindelig:		Diarré, abdominale smerter, mundtørhed, forstoppelse, opkastning
Meget sjælden:		Anoreksi
Ikke kendt:		Colitis
Lever og galdeveje		
Sjælden:		Unormale leverfunktionstests
Ikke kendt:		Leverbetændelse hovedsagelig kolestase (se pkt.4.4)
Hud og subkutane væv		
Sjælden:		Erytematøst og makulopapuløst udslæt
Meget sjælden:		Urticaria
Ikke kendt:		Misfarvning af hud, hår, skæg og negle
Nyrer og urinveje		
Meget almindelig:		Farveændring af urin
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Almindelig:		Træthed, øget svedtendens, fald
Meget sjælden:		Vægttab

* Bivirkningerne er sat i rækkefølge under overskrifterne efter frekvens, den hyppigst forekomne først, ved anvendelse af følgende konventionelle regler: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ 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).

** Incidensraterne af myokardieinfarkt og andre tilfælde af iskæmisk hjertesygdom (henholdsvis 0,43% og 1,54%) stammer fra en analyse af 13 dobbeltblinde undersøgelser med 2.082 patienter med motoriske end-of-dose fluktuationer, der fik entacapon.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Entacapon i forbindelse med levodopa er i isolerede tilfælde blevet sat i forbindelse med udtalt træthed (somnia) i dagtimerne og episoder, hvor patienten pludselig falder i søvn.

Patologiske vane- og impulshandlinger

Patologisk spillelyst, forøget libido, hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og

tvangsspisning kan opstå hos patienter, som bliver behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger, såsom Comtess i kombination med levodopa (se pkt. 4.4).

Enkeltstående tilfælde af MNS er indrapporteret efter pludselig nedsættelse eller afbrydelse af entacapon og anden tilsvarende dopaminerg behandling.

Enkeltstående tilfælde af rhabdomyolyse er indrapporteret.

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 [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Data efter markedsføring inkluderer enkeltstående tilfælde af overdosering, hvor den højest rapporterede daglige dosis af entacapon var 16.000 mg. De akutte symptomer og tegn i disse tilfælde af overdosering var konfusion, nedsat aktivitet, døsighed, hypotoni, misfarvning af hud samt nældefeber. Behandling af en akut overdosis er symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiparkinsonmidler, andre dopaminerge stoffer, ATC-kode: N04BX02.

Entacapon tilhører en ny terapeutisk klasse, catechol-O-metyl-transferase (COMT)-hæmmere. Det er en reversibel, specifik og primært perifert virkende COMT-hæmmer udviklet til samtidig administration med levodopapræparater. Entacapon nedsætter det metaboliske tab af levodopa til 3-O-metyldopa (3-OMD) via en inhibering af COMT-enzymet. Dette medfører højere levodopa AUC. Mængden af tilgængelig levodopa til hjernen øges. Dermed forlænger entacapon den kliniske virkning af levodopa.

Entacapon inhiberer primært COMT-enzymet i de perifere væv. COMT-inhiberingen i de røde blodlegemer følger tæt plasmakoncentrationen, hvilket indikerer den reversible natur af COMT-hæmningen.

Kliniske studier

I to fase III dobbelt-blindede undersøgelser blev entacapon eller placebo givet med hver dosis af levodopa/dopa-decarboxylasehæmmere til i alt 376 patienter med Parkinsons sygdom og end-of-dose fluktuationer. Resultaterne fremgår af Tabel 2. I studie I blev daglig ON tid (timer) målt ud fra hjemmedagbøger og i studie II andelen af daglig ON tid.

Tabel 2. Daglig ON tid (middelværdi \pm SD)

Undersøgelse I: Daglig ON tid (timer)			
	Entacapon (n=85)	Placebo (n=86)	Forskel
Baseline	9,3 \pm 2,2	9,2 \pm 2,5	
Uge 8–24	10,7 \pm 2,2	9,4 \pm 2,6	1 t 20 min (8,3%) CI _{95%} , 45 min, 1 t 56 min
Undersøgelse II: Daglig ON tid (%)			
	Entacapon (n=103)	Placebo (n=102)	Forskel
Baseline	60,0 \pm 15,2	60,8 \pm 14,0	
Uge 8–24	66,8 \pm 14,5	62,8 \pm 16,8	4,5% (0 t 35 min)

			CI _{95%} , 0,93%, 7,97%
--	--	--	----------------------------------

Der var et tilsvarende fald i OFF tid.

Den %-vise ændring fra baseline i OFF tid var –24% i entacapongruppen og 0% i placebogruppen i undersøgelse I. De tilsvarende resultater er –18% og –5% for undersøgelse II.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelle karakteristika af det aktive indholdsstof

Absorption

Der er store intra- og internindividuelle variationer i absorptionen af entacapon.

Den maksimale plasmakoncentration (C_{\max}) opnås ca. 1 time efter indtagelse af en 200 mg entacapon tablet. Entacapon har en betydelig first pass metabolisme. Biotilgængeligheden er ca. 35% efter en oral dosering. Fødeindtagelse ændrer ikke signifikant absorptionen af entacapon.

Fordeling

Efter absorption fra mave-tarmkanalen fordeles entacapon hurtigt til de perifere væv med et fordelingsvolumen på 20 liter ved steady state (V_{dss}). Cirka 92% af en dosis elimineres under beta-eliminationsfasen med en eliminationshalveringstid på 30 minutter. Den totale clearance af entacapon er ca. 800 ml/min.

Entacapon bindes betydeligt til plasmaproteiner, primært til albumin. I humant plasma er den ikke bundne fraktion ca. 2,0% i det terapeutiske koncentrationsområde. Ved terapeutiske koncentrationer displacerer entacapon ikke andre substanser med høj proteinbinding (f.eks. warfarin, salicylsyre, phenylbutazon eller diazepam), og entacapon bliver heller ikke (hverken i terapeutisk eller højere koncentration) i nogen signifikant grad displaceret af disse substanser.

Biotransformation

En lille mængde entacapon, (*E*)-isomerer, omdannes til (*Z*)-isomerer. (*E*)-isomerer udgør ca. 95% af AUC for entacapon. (*Z*)-isomerer og andre metabolitter udgør de resterende 5%.

Data fra *in vitro* studier, hvor der er anvendt humant levermikrosomalt materiale, indikerer at entacapon hæmmer cytokrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entacapon udviser lav eller ingen hæmning af andre typer af P450 isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A og CYP2C19) (se pkt. 4.5).

Elimination

Entacapon elimineres primært via den non-renale rute. Det skønnes, at 80–90% af en dosering udskilles i fæces, selvom dette ikke er verificeret i mennesket. Omkring 10–20% udskilles i urinen. Kun spormængder af entacapon udskilles uændret i urinen. Den primære del af entacapon, der udskilles i urinen, konjugeres med glucuronsyre. Af de metabolitter, der findes i urinen, er kun ca. 1% omdannet via oxidation.

Patientkarakteristika

De farmakokinetiske egenskaber for entacapon er de samme både i unge personer og ældre. Entacapons metabolisme er nedsat i patienter med mild til moderat leverinsufficiens (Child-Pugh klasse A og B), hvilket medfører øget plasmakoncentration af entacapon i både absorptions- og eliminationsfasen (se pkt. 4.3). Nyreinsufficiens påvirker ikke entacapons farmakokinetiske egenskaber. Imidlertid bør forlænget doseringsinterval overvejes for patienter i dialysebehandling.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. I studier af toksicitet efter gentagne doser er anæmi observeret, hvilket sandsynligvis skyldes entacapons jernchelaterende egenskaber. Med hensyn til studier af reproduktionstoksicitet sås lavere fostervægt og

let forsinket knogleudvikling hos kaniner ved systemiske eksponeringsniveauer i det terapeutiske område.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Croscarmellosenatrium

Povidon

Magnesiumstearat

Filmovertæk:

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret

Talcum

Macrogoler

Sojalecithin

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Titandioxid (E171)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid high-density polyethylen (HDPE) beholder med hvidt forseglet polypropylen (PP) låg indeholdende 30, 60, 100 eller 175 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/082/001-003
EU/1/98/082/005

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 16 september 1998

Dato for seneste fornyelse: 3 september 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller der er ansvarlig for batchfrigivelse

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finland

Orion Corporation Orion Pharma
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ÆSKE OG ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Comtess 200 mg filmovertrukne tabletter
entacapon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg entacapon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sojalecithin og natrium.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Æske

30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
175 filmovertrukne tabletter

Flaskeetiket

30 tabletter
60 tabletter
100 tabletter
175 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN***Æske*

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

Flaskeetiket

Orion Corporation

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/082/001	30 filmovertukne tabletter
EU/1/98/082/002	60 filmovertukne tabletter
EU/1/98/082/003	100 filmovertukne tabletter
EU/1/98/082/005	175 filmovertukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

comtess 200 mg [på æsken]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [kun på æsken]

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

[kun på æsken]:

PC {nummer}
SN {nummer}
<NN {nummer}>

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Comtess 200 mg filmovertrukne tabletter entacapon

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Comtess
3. Sådan skal du tage Comtess
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Comtess-tabletter indeholder entacapon og bruges sammen med levodopa til behandling af Parkinsons sygdom. Comtess understøtter levodopa og lindrer derved symptomerne på Parkinsons sygdom. Comtess har kun lindrende virkning på symptomerne fra Parkinsons sygdom, hvis det tages sammen med levodopa.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Comtess

Tag ikke Comtess

- hvis du er allergisk over for entacapon eller over for jordnødder eller soja eller et af de øvrige indholdsstoffer i Comtess (angivet i punkt 6);
- hvis du har en svulst på binyren (kaldet fæokromocytom; det kan øge risikoen for svært forhøjet blodtryk);
- hvis du tager visse former for lægemidler mod depression (antidepressiva). Kontakt din læge eller apotekspersonalet, som kan undersøge, om din medicin kan tages sammen med Comtess;
- hvis du har en leversygdom;
- hvis du tidligere har haft en sjælden reaktion på antipsykotisk medicin kaldet malignt neuroleptikasyndrom (MNS). Se symptomer på MNS i punkt 4 Bivirkninger;
- hvis du tidligere har haft en sjælden muskelsygdom, der kaldes rhabdomyolyse, som ikke var udløst af en skade.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet før du tager Comtess:

- hvis du har haft et hjertetilfælde eller andre hjertesygdomme;
- hvis du tager medicin, som kan medføre svimmelhed (på grund af lavt blodtryk), når du rejser dig fra en stol eller sengen;
- hvis du får længerevarende diarré. Kontakt lægen, da det kan være tegn på betændelse i tyktarmen;
- hvis du får diarré. Regelmæssig kontrol af din vægt anbefales for at undgå et eventuelt meget stort vægttab;

- hvis du inden for relativt kort tid får tiltagende appetitløshed, føler dig svækket, udmattet og taber i vægt. Din læge bør overveje, om der skal foretages en generel medicinsk bedømmelse inklusive undersøgelse af din leverfunktion.

Fortæl din læge, hvis du eller din familie/behandler bemærker, at du udvikler stærk trang eller adfærd, som er usædvanlig for dig, eller hvis du ikke kan modstå lysten eller fristelsen for at udføre bestemte aktiviteter, som kan skade dig selv eller andre. Denne form for opførsel kaldes sygelig vane- og impulshandlinger og kan omfatte sygelig spilletrang, overdreven spisning eller brug af penge, unormal stor sexlyst eller øget antal seksuelle tanker og følelser. Der kan være behov for, at din læge ændrer din behandling.

Da Comtess-tabletter skal tages sammen med andre levodopa-lægemidler, skal du også læse indlægssedlen for disse lægemidler omhyggeligt.

Når du starter med at tage Comtess, kan det være nødvendigt at justere din dosis af andre lægemidler mod Parkinsons sygdom. Følg den vejledning lægen har givet dig.

Malignt neuroleptika syndrom (MNS) er en alvorlig, men sjælden reaktion på visse lægemidler, som især kan forekomme, hvis behandling med Comtess og andre lægemidler til behandling af Parkinsons sygdom pludseligt stoppes, eller hvis dosis pludseligt nedsættes. Se symptomer på MNS i punkt 4 Bivirkninger. Din læge kan råde dig til langsomt at stoppe behandlingen med Comtess og andre lægemidler til behandling af Parkinsons sygdom.

Samtidig brug af Comtess og levodopa kan gøre dig mere sløv, og nogen gange kan du pludseligt falde i søvn. Hvis dette sker, må du ikke køre bil eller betjene maskiner (se Trafik- og arbejdssikkerhed).

Brug af anden medicin sammen med Comtess

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Du skal især fortælle det til lægen, hvis du tager noget af følgende:

- rimiterol, isoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, methyldopa, apomorphin
- lægemidler mod depression, herunder desipramin, maprotilin, venlafaxin, paroxetin
- warfarin (blodfortyndende medicin)
- jerntilskud. Comtess kan gøre det sværere at optage jern. Du må derfor ikke tage Comtess og jerntilskud på samme tid. Vent mindst 2 til 3 timer efter, at du har taget det ene af dem, til du tager det andet.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Du må ikke tage Comtess under graviditet, eller hvis du ammer.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Comtess taget sammen med levodopa kan nedsætte dit blodtryk, hvilket kan få dig til at føle dig ør i hovedet eller svimmel. Du skal være meget forsigtig, når du kører bil eller betjener maskiner.

Comtess taget sammen med levodopa kan endvidere gøre dig meget søvnig eller af og til få dig til pludseligt at falde i søvn. Hvis du får disse bivirkninger, må du ikke køre bil, motorcykel eller arbejde med værktøj eller maskiner.

Comtess indeholder sojalecithin og natrium

Comtess indeholder sojalecithin. Du må ikke tage denne medicin, hvis du er allergisk over for jordnødder eller soja.

Dette lægemiddel indeholder 7,9 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) i hver tablet. Den maksimale anbefalede daglige dosis (10 tabletter) indeholder 79 mg natrium. Dette svarer til 4 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal du tage Comtess

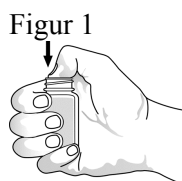
Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Comtess tages sammen med medicin, der indeholder levodopa (enten levodopa/carbidopa-præparater eller levodopa/benserazid-præparater). Du kan også tage anden medicin til behandling af Parkinsons sygdom samtidigt.

Den anbefalede dosis af Comtess er en 200 mg tablet sammen med hver levodopadosis. Den højeste anbefalede dosis er 10 tabletter pr. dag, dvs. 2.000 mg Comtess.

Hvis du er i dialyse på grund af nedsat nyrefunktion, vil din læge måske bede dig om at øge tiden mellem doserne.

Når du skal åbne beholderen første gang: Åben låget og tryk derefter tommelfingeren nedad på forseglingen indtil den brydes.
Se figur 1.



Brug til børn og unge

Der er begrænset erfaring med brug af Comtess til patienter under 18 år. Brug af Comtess frarådes derfor til børn eller unge.

Hvis du har taget for mange Comtess

Hvis du har taget en overdosis af Comtess, skal du straks henvende dig til din læge, på apoteket eller nærmeste hospital.

Hvis du har glemt at tage Comtess

Hvis du har glemt at tage din Comtess-tablet sammen med din levodopadosis, genoptager du behandlingen ved at tage den næste Comtess-tablet sammen med den næste levodopadosis.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Comtess

Du må kun ophøre med at tage Comtess, hvis din læge har sagt det.

Hvis du stopper, kan det være nødvendigt for din læge at justere doseringen af din anden medicin til behandling af Parkinsons sygdom. Pludseligt stop med brug af Comtess og anden medicin til behandling af Parkinsons sygdom kan give uønskede bivirkninger. Se punkt 2 Advarsler og forsigtighedsregler

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, der skyldes brug af Comtess, er milde til moderate.

Nogle af bivirkningerne skyldes oftest en øget virkning af levodopabehandlingen og er mest almindelige i begyndelsen af behandlingen. Hvis du oplever sådanne bivirkninger i begyndelsen af behandlingen med Comtess, skal du kontakte din læge, som kan vælge at justere din levodopadosis.

Meget almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- ukontrollerbare bevægelser med besvær med at udføre ønskede bevægelser (dyskinesier)

- kvalme
- harmløs farveændring af urinen.

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- overdrevne bevægelser (hyperkinesier), forværring af symptomer på Parkinsons sygdom, langvarige muskelkramper (dystoni)
- opkastning, diarré, mavesmerter, forstoppelse, mundtørhed
- svimmelhed, træthed, øget svedtendens, fald
- hallucinationer (se/høre/føle/lugte noget, som i virkeligheden ikke er der), søvnløshed, livlige drømme, forvirring
- symptomer på hjerte- eller karsygdom (f.eks. brystmerter).

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- hjerteanfald.

Sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- hududslæt
- unormale leverfunktionsprøver.

Meget sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer)

- uro
- nedsat appetit, vægttab
- nældefeber.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra forhåndenværende data)

- tyktarmsbetændelse (colitis), leverbetændelse (hepatitis) med gulfarvning af huden og det hvide i øjnene
- misfarvning af hud, hår, skæg og negle.

Hvis Comtess gives i større doser:

Ved doser på 1.400 til 2.000 mg pr. dag er følgende bivirkninger mere almindelige:

- ukontrollable bevægelser
- kvalme
- mavesmerter.

Følgende vigtige bivirkninger kan også forekomme:

- Comtess taget sammen med levodopa kan i sjældne tilfælde få dig til at føle dig meget døsigt om dagen og medføre, at du pludseligt falder i søvn.
- malignt neuroleptikasyndrom (MNS) er en sjælden, men alvorlig bivirkning til medicin, der anvendes til behandling af forstyrrelser i nervesystemet. Det er karakteriseret ved stivhed, muskeltrækninger, rysten, uro og forvirring, bevidstløshed, høj feber, hurtig hjerterytme og ustabil blodtryk.
- en sjælden, men alvorlig muskelsygdom (rhabdomyolyse), som medfører muskelsmerter, -ømhed og -svaghed, og som kan give nyreproblemer.

Du kan opleve følgende bivirkninger:

- Manglende evne til at modstå trangen til at gøre noget, som kan være skadeligt, hvilket kan være:
 - Sygelig spilletrang på trods af alvorlige personlige eller familiære konsekvenser
 - Ændret eller øget seksuel interesse og opførsel, der skaber bekymring for dig eller andre, for eksempel øget sexlyst
 - Ukontrolleret og overdreven shopping eller brug af penge
 - Spiseorgie (spiser store mængder mad på meget kort tid) eller tvangsspising (spiser mere

mad end normalt eller mere end der skal til for at gøre dig mæt).

Fortæl din læge, hvis du oplever nogen af disse symptomer. Lægen vil diskutere måder at reducere og kontrollere disse symptomer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på etiketten. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Comtess indeholder:

- Aktivt stof: Entacapon. Hver tablet indeholder 200 mg entacapon.
- Øvrige indholdsstoffer i tabletkernen: cellulose, mikrokrySTALLinsk; croscarmellosenatrium; povidon og magnesiumstearat.
- Øvrige indholdsstoffer i filmovertrek: polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret; talcum; macrogol; sojalecithin; gul jernoxid (E172); rød jernoxid (E172) og titandioxid (E171).

Udseende og pakningsstørrelser

Comtess 200 mg filmovertrukne tabletter er brun-orange, ovale tabletter mærket med "COMT" på den ene side. Tabletterne er pakket i en tabletbeholder.

Der findes fire forskellige pakningsstørrelser (beholdere med 30, 60, 100 eller 175 tabletter). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

Fremstiller

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finland

Orion Corporation Orion Pharma
Orionintie 1
FI-02200 Espoo

Finland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Orion Corporation
Tél./Tel: +358 10 4261

Lietuva

UAB Orion Pharma
Tel: +370 5 276 9499

България

Orion Corporation
Тел.: +358 10 4261

Luxembourg/Luxemburg

Orion Corporation
Tél./Tel: +358 10 4261

Česká republika

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Magyarország

Orion Corporation
Tel.: +358 10 4261

Danmark

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

Malta

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Deutschland

Orion Pharma GmbH
Jürgen-Töppfer-Straße 46
22763 Hamburg
Tel: +49 40 899 689-0

Nederland

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: +372 66 44 550

Norge

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

Ελλάδα

Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

Österreich

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

España

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Polska

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

France

Orion Corporation
Tél.: +358 10 4261

Portugal

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Hrvatska

Orion Corporation
Tel.: +358 10 4261

România

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Ireland

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

Slovenija

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Italia

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh./Tel: +358 10 4261

Κύπρος

Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

Latvija

Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.