

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sastravi 50 mg/12,5 mg/200 mg Filmtabletten

Sastravi 100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten

Sastravi 150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 50 mg Levodopa, 12,5 mg Carbidopa (als Monohydrat) und 200 mg Entacapon.

Eine Filmtablette enthält 100 mg Levodopa, 25 mg Carbidopa (als Monohydrat) und 200 mg Entacapon.

Eine Filmtablette enthält 150 mg Levodopa, 37,5 mg Carbidopa (als Monohydrat) und 200 mg Entacapon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 0,48 mg Lecithin (Soja) (E322).

Eine Filmtablette enthält 0,60 mg Lecithin (Soja) (E322).

Eine Filmtablette enthält 0,72 mg Lecithin (Soja) (E322).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Sastravi 50 mg/12,5 mg/200 mg: Bräunlich rote, ovale, bikonvexe Filmtablette, 6,85 x 14,2 mm, mit Prägung „50“ auf einer Seite und „LEC“ auf der anderen Seite.

Sastravi 100 mg/25 mg/200 mg: Bräunlich rote, ovale, bikonvexe Filmtablette, 7,23 x 15,3 mm, mit Prägung „100“ auf einer Seite und „LEC“ auf der anderen Seite.

Sastravi 150 mg/37,5 mg/200 mg: Bräunlich rote, ovale, bikonvexe Filmtablette, 7,68 x 16,2 mm, mit Prägung „150“ auf einer Seite und „LEC“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sastravi ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson, bei denen motorische End-of-dose-Fluktuationen im Krankheitsbild auftreten, die durch eine Behandlung mit Levodopa und einem Dopadecarboxylase-Hemmer (DDC-Hemmer) nicht ausreichend stabilisiert sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die optimale Tagesdosis ist bei jedem Patienten mittels vorsichtiger Titration von Levodopa zu ermitteln. Vorzugsweise sollte die Tagesdosis unter Verwendung einer der sieben verfügbaren Tablettenstärken von Levodopa/Carbidopa/Entacapon (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 oder 200 mg/50 mg/200 mg) optimiert werden.

Die Patienten sind anzuweisen, nur eine Tablette Sastravi je Anwendungszeitpunkt einzunehmen. Bei Patienten, die weniger als 70 - 100 mg Carbidopa täglich erhalten, entwickeln sich mit höherer Wahrscheinlichkeit Übelkeit und Erbrechen. Während die Erfahrungen mit höheren täglichen Gesamtdosen als 200 mg Carbidopa begrenzt sind, beträgt die empfohlene Tageshöchstdosis von Entacapon 2.000 mg, somit ergibt sich für die jeweiligen Tablettenstärken 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 und 150 mg/37,5 mg/200 mg von Sastravi eine maximale Dosierung von 10 Tabletten täglich. 10 Tabletten Sastravi 150 mg/37,5 mg/200 mg entsprechen einer Carbidopa-Dosis von 375 mg täglich. Dieser Carbidopa-Tagesdosis entsprechend wird für 175 mg/43,75 mg/200 mg Filmtabletten eine maximale tägliche Dosis von 8 Tabletten und für Sastravi 200 mg/50 mg/200 mg eine maximale tägliche Dosis von 7 Tabletten empfohlen.

In der Regel soll die Anwendung von Sastravi bei Patienten erfolgen, die derzeit mit entsprechenden Dosen von Levodopa/DDC-Hemmern mit normaler Wirkstofffreisetzung und Entacapon behandelt wurden.

Umstellung von Patienten, die Levodopa/DDC-Hemmer (Carbidopa oder Benserazid) -Präparate und Entacapon-Tabletten anwenden, auf Sastravi

a. Bei Patienten, die derzeitig Entacapon und Levodopa/Carbidopa mit normaler Wirkstofffreisetzung in gleichwertigen Dosierungen wie die Tablettenstärken von Sastravi erhalten, kann eine direkte Umstellung auf die entsprechenden Tabletten von Sastravi erfolgen.

Zum Beispiel kann einem Patienten, der bisher viermal täglich eine Tablette mit 50 mg/12,5 mg Levodopa/Carbidopa und eine Tablette mit 200 mg Entacapon eingenommen hat, viermal täglich eine Filmtablette Sastravi 50 mg/12,5 mg/200 mg anstatt seiner früheren Levodopa/Carbidopa und Entacapon-Dosierungen verabreicht werden.

b. Bei Einleitung einer Therapie mit Sastravi bei Patienten, die derzeitig Entacapon und Levodopa/Carbidopa in Dosierungen erhalten, die nicht gleichwertig mit den Tablettenstärken von Sastravi sind (50 mg/125 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 oder 200 mg/50 mg/200 mg), sollte die Dosistitration bis zum Erreichen eines optimalen Ansprechens vorsichtig erfolgen. Die Anpassung von Sastravi erfolgt anfangs so nah wie möglich an die bisher angewendete Tagesgesamtdosis von Levodopa.

c. Bei Einleitung einer Therapie mit Sastravi bei Patienten, die derzeit Entacapon und Levodopa/Benserazid mit normaler Freisetzung erhalten, sollte die Einnahme von Levodopa/Benserazid am Abend vor der Umstellung abgesetzt und am nächsten Morgen mit Sastravi begonnen werden. Dabei sollte die Anfangsdosis von Sastravi entweder die gleiche Menge an Levodopa oder geringfügig mehr enthalten (5 - 10 %).

Umstellung von Patienten, die bisher kein Entacapon erhalten haben, auf Sastravi

Die Einleitung von Sastravi in entsprechenden Dosierungen wie die derzeitige Behandlung kann bei einigen Parkinson-Patienten erwogen werden, bei denen motorische End-of-dose-Fluktuationen auftreten, die mit der bisherigen Therapie mit Levodopa/DDC-Hemmern mit Standardwirkstofffreisetzung nicht ausreichend stabilisiert sind. Jedoch wird eine direkte Umstellung von Levodopa/DDC-Hemmern auf Sastravi nicht empfohlen bei Patienten, die unter Dyskinesien leiden oder deren tägliche Levodopa-Dosis mehr als 800 mg beträgt. Bei diesen Patienten ist es ratsam, vor der Umstellung auf Sastravi eine Behandlung mit Entacapon getrennt einzuleiten (Entacapon-Tabletten) und die Levodopa-Dosis gegebenenfalls anzupassen.

Entacapon verstärkt die Wirkungen von Levodopa. Es kann daher insbesondere bei Patienten mit Dyskinesien erforderlich sein, die Levodopa-Dosis innerhalb der ersten Tage bis Wochen nach Einleitung der Behandlung mit Sastravi um 10 - 30 % zu reduzieren. Je nach klinischem Zustand des Patienten kann die Tagesdosis von Levodopa durch eine Verlängerung der Einnahmeintervalle und/oder durch Reduzierung der Levodopamenge je Dosis gesenkt werden.

Dosisanpassungen während der Therapie

Wenn eine größere Menge an Levodopa erforderlich wird, kann unter Berücksichtigung der Dosierungsempfehlungen eine Erhöhung der Einnahmehäufigkeit und/oder die Anwendung anderer Stärken von Sastravi in Betracht gezogen werden.

Ist weniger Levodopa erforderlich, sollte die Gesamttagesdosis von Sastravi entweder durch Reduzierung der Häufigkeit der Verabreichung gesenkt werden, indem der Abstand zwischen den Einnahmen verlängert wird oder indem die verabreichte Stärke von Sastravi herabgesetzt wird.

Wenn andere Levodopa-Präparate gleichzeitig mit Sastravi angewendet werden, sind die maximal empfohlenen Dosierungen einzuhalten.

Absetzen der Therapie mit Sastravi:

Wird eine Behandlung mit Sastravi (Levodopa/Carbidopa/Entacapon) beendet und der Patient auf eine Therapie mit Levodopa/DDC-Hemmer ohne Entacapon umgestellt, muss die Dosierung anderer Antiparkinsonmittel, insbesondere die von Levodopa, angepasst werden, um eine ausreichende Kontrolle der Parkinson-Symptome zu erzielen.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sastravi bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten:

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung von Sastravi erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Es wird empfohlen, Sastravi bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion vorsichtig anzuwenden. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2). Bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion siehe Abschnitt 4.3.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Eine eingeschränkte Nierenfunktion beeinflusst die Pharmakokinetik von Entacapon nicht. Über die Pharmakokinetik von Levodopa und Carbidopa bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine speziellen Studien vor, Sastravi sollte daher bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen einschließlich Dialyse-Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Jede Tablette ist mit oder ohne eine Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2). Eine Tablette entspricht einer Behandlungsdosis und darf nur als ganze Tablette eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- schwere Einschränkung der Leberfunktion
- Engwinkelglaukom
- Phäochromozytom
- gleichzeitige Verabreichung von Sastravi mit nicht-selektiven Monoaminoxidase- (MAO-A- und MAO-B-) Hemmern (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin).
- gleichzeitige Verabreichung mit einem selektiven MAO-A-Hemmer und einem selektiven MAO-B-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5).
- malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) und/oder atraumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Sastravi wird zur Behandlung arzneimittelinduzierter extrapyramidalen Reaktionen nicht empfohlen.
- Eine Therapie mit Sastravi sollte bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen, schweren kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen, Bronchialasthma, Nieren- oder endokrinen Erkrankungen sowie bei Patienten mit peptischen Ulzera oder Krampfanfällen in der Anamnese vorsichtig erfolgen.
- Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt und residualer Vorhof-, AV-Knoten- oder Kammerarrhythmie sollte während des Zeitraums der ersten Dosisanpassungen die Herzfunktion besonders engmaschig überwacht werden.
- Alle mit Sastravi behandelten Patienten sollten im Hinblick auf die Entwicklung von psychischen Veränderungen, Depression mit suizidalen Tendenzen und anderen, stark antisozialen Verhaltensweisen sorgfältig überwacht werden. Bei der Behandlung von Patienten mit aktuellen oder früheren Psychosen ist Vorsicht geboten.
- Die gleichzeitige Verabreichung von Antipsychotika mit Dopaminrezeptor-blockierenden Eigenschaften, insbesondere D2-Rezeptor-Antagonisten, sollte vorsichtig erfolgen und der Patient auf einen Verlust der Antiparkinson-Wirkung bzw. einer Verschlechterung der Parkinson-Symptome hin engmaschig überwacht werden.
- Patienten mit chronischem Weitwinkelglaukom können vorsichtig mit Sastravi behandelt werden, sofern der Augennendruck gut kontrolliert und der Patient sorgfältig auf Veränderungen des Augennendrucks hin überwacht wird.
- Sastravi kann eine orthostatische Hypotonie auslösen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Sastravi bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, welche eine orthostatische Hypotonie hervorrufen können, eingesetzt wird.
- Die Kombination von Entacapon mit Levodopa wurde bei Patienten mit M. Parkinson mit Somnolenz und plötzlichen Einschlafepisodes in Verbindung gebracht. Vorsicht ist daher beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen geboten (siehe Abschnitt 4.7).
- In klinischen Studien traten dopaminerge Nebenwirkungen, z. B. Dyskinesien, häufiger bei Patienten auf, denen Entacapon zusammen mit Dopamin-Agonisten (z. B. Bromocriptin), Selegilin oder Amantadin verabreicht wurde, im Vergleich zu Patienten, die Placebo in dieser Kombination erhielten. Bei Patienten, die bisher noch nicht mit Entacapon behandelt wurden, muss die Dosierung anderer Antiparkinsonmittel bei Beginn der Behandlung mit Sastravi möglicherweise angepasst werden.
- In seltenen Fällen wurde bei Parkinson-Patienten Rhabdomyolyse nach schweren Dyskinesien oder malignem neuroleptischen Syndrom (MNS) beobachtet. Daher sollte jede abrupte Dosisreduktion oder abruptes Absetzen von Levodopa engmaschig überwacht werden, insbesondere bei Patienten, die zusätzlich Neuroleptika erhalten. MNS, einschließlich Rhabdomyolyse und Hyperthermie, ist durch motorische Symptome (Rigor, Myoklonien, Tremor), mentale Veränderungen (z. B. Erregung, Verwirrtheit, Koma), Hyperthermie, Störungen des autonomen Nervensystems (Tachykardie, labiler Blutdruck) und erhöhte Spiegel der Serum-Kreatinphosphokinase gekennzeichnet. In Einzelfällen treten möglicherweise jeweils nur einzelne dieser Symptome und/oder Befunde auf. Für eine adäquate Behandlung des MNS ist die frühzeitige Diagnose wichtig. Nach abruptem Absetzen von Antiparkinsonmitteln wurde über ein dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnliches Syndrom mit Muskelsteifigkeit, erhöhter Körpertemperatur, psychischen Veränderungen und erhöhter Serum-Kreatinphosphokinase berichtet. Im Zusammenhang mit der Entacapon-Behandlung in kontrollierten Studien, bei denen Entacapon abrupt abgesetzt wurde, wurde weder über ein malignes neuroleptisches Syndrom noch über Rhabdomyolyse berichtet. Seit der Markteinführung von Entacapon wurde in Einzelfällen über ein malignes neuroleptisches Syndrom berichtet, insbesondere nach einer abrupten Dosisreduzierung oder Unterbrechung der Behandlung mit Entacapon und anderen dopaminergen Begleitmedikationen. Falls notwendig, sollte der Ersatz von Sastravi durch Levodopa/DDC-Hemmer ohne Entacapon bzw. eine andere dopaminerge Medikation langsam erfolgen; möglicherweise wird eine Erhöhung der Levodopa-Dosis erforderlich.

- Wenn eine Vollnarkose erforderlich ist, kann die Behandlung mit Sastravi so lange fortgesetzt werden, wie der Patient Flüssigkeit und Arzneimittel oral einnehmen darf. Muss die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, kann Sastravi, sobald die orale Einnahme von Arzneimitteln wieder möglich ist, in der gleichen Dosierung wie zuvor wieder angewendet werden.
- Während einer längeren Behandlung mit Sastravi wird eine regelmäßige Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion sowie der hämatopoetischen und kardiovaskulären Funktionen empfohlen.
- Bei Patienten mit Diarrhö wird eine Überwachung des Gewichtes empfohlen, um einen möglichen übermäßigen Gewichtsverlust zu vermeiden. Das Auftreten einer prolongierten bzw. anhaltenden Diarrhö während der Behandlung mit Entacapon kann ein Anzeichen für eine Colitis sein. Im Falle einer prolongierten oder anhaltenden Diarrhö sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine angemessene Behandlung sowie Untersuchung erwogen werden.
- Die Patienten sollten regelmäßig auf das Auftreten von Impulskontrollstörungen hin überwacht werden. Patienten und ihre Betreuer sollten darauf hingewiesen werden, dass solche Störungen der Impulskontrolle als Verhaltensweisen wie pathologisches Spielen, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufsucht sowie Essattacken und zwanghafte Nahrungsaufnahme bei Patienten auftreten können, die Dopamin-Agonisten und/oder dopaminerge Arzneimittel, die Levodopa enthalten, einschließlich Sastravi, anwenden. Falls solche Symptome auftreten, wird eine Überprüfung der Behandlung empfohlen.
- Bei einigen Patienten wurde unter der Behandlung mit Carbidopa/Levodopa ein Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) beobachtet. Hierbei handelt es sich um eine Suchterkrankung, die zu einer übermäßigen Anwendung des Arzneimittels führt. Vor Behandlungsbeginn müssen Patienten und Betreuer vor dem potenziellen Risiko der Entwicklung eines DDS gewarnt werden (siehe auch Abschnitt 4.8)
- Bei Patienten, die innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums eine zunehmende Anorexie, Asthenie und Gewichtsverlust entwickeln, ist eine umfassende medizinische Untersuchung einschließlich der Leberfunktion in Erwägung zu ziehen.
- Levodopa/Carbidopa können bei Urintests mit Teststreifen zu falsch-positivem Ketonnachweis führen. Durch Kochen der Urinprobe wird diese Reaktion nicht verändert. Bei Einsatz von Glukose-Oxidase-Methoden sind falsch-negative Befunde für Glukosurie möglich.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere Antiparkinsonmittel:

Es liegen bisher keine Hinweise auf Wechselwirkungen vor, die einer gleichzeitigen Anwendung von Standard-Antiparkinson-Mitteln mit Sastravi entgegenstehen würden. In hohen Dosen verabreichtes Entacapon kann die Resorption von Carbidopa beeinflussen. Jedoch wurde unter dem empfohlenen Dosierungsschema (200 mg Entacapon bis zu 10-mal täglich) keine Wechselwirkung von Entacapon mit Carbidopa beobachtet. Wechselwirkungen zwischen Entacapon und Selegilin bei Mehrfachgaben im Rahmen von Studien an Parkinson-Patienten, die mit Levodopa/DDC-Hemmer behandelt wurden, wurden nicht beobachtet. Bei gemeinsamer Anwendung mit Sastravi darf die Tagesdosis von Selegilin 10 mg nicht überschreiten.

Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung folgender Wirkstoffe mit einer Levodopa-Therapie geboten.

Antihypertensiva:

Wenn Levodopa bei der Behandlung von Patienten, die bereits Antihypertensiva erhalten, zusätzlich eingesetzt wird, kann es zur symptomatischen orthostatischen Hypotonie kommen. Eine Dosisanpassung des Antihypertensivums kann erforderlich sein.

Antidepressiva:

Selten wurde bei gleichzeitiger Anwendung von trizyklischen Antidepressiva und Levodopa/Carbidopa über Nebenwirkungen einschließlich Hypertonie und Dyskinesie berichtet. Wechselwirkungen zwischen Entacapon und Imipramin sowie zwischen Entacapon und Moclobemid wurden in Einzeldosisstudien an gesunden Probanden untersucht. Es wurden keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Eine beträchtliche Anzahl von Parkinson-Patienten wurde mit der Kombination aus Levodopa, Carbidopa und Entacapon zusammen mit verschiedenen Arzneimitteln einschließlich MAO-A-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern wie Desipramin, Maprotilin und Venlafaxin sowie Arzneimitteln, die durch COMT metabolisiert werden (z. B. solche, die eine Katecholgruppe besitzen, Paroxetin), behandelt. Es wurden keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Vorsicht ist dennoch bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Sastravi geboten (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Sonstige Arzneimittelwirkstoffe:

Dopaminrezeptor-Antagonisten (z. B. einige Antipsychotika und Antiemetika), Phenytoin und Papaverin können die therapeutische Wirkung von Levodopa herabsetzen. Patienten, die solche Arzneimittel zusammen mit Sastravi einnehmen, sollten engmaschig auf einen Verlust des therapeutischen Ansprechens hin überwacht werden.

Aufgrund der Affinität von Entacapon für P450 2C9 *in vitro* (siehe Abschnitt 5.2) kann es möglicherweise zwischen Sastravi und solchen Wirkstoffen, deren Metabolisierung von diesem Isoenzym abhängig ist, wie z. B. S-Warfarin, zu Wechselwirkungen kommen. In einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden veränderte Entacapon jedoch nicht die Plasmaspiegel von S-Warfarin, während die AUC von R-Warfarin im Mittel um 18 % erhöht war [KI₉₀ 11 - 26 %]. Die INR-Werte erhöhten sich im Mittel um 13 % [KI₉₀ 6 - 19 %]. Daher wird bei mit Warfarin behandelten Patienten zu Beginn der Behandlung mit Sastravi eine Kontrolle der INR-Werte empfohlen.

Andere Interaktionen:

Die Resorption von Sastravi kann, da Levodopa mit bestimmten Aminosäuren konkurriert, bei einigen Patienten, die sich sehr eiweißreich ernähren, eingeschränkt sein.

Levodopa und Entacapon können im Magen-Darm-Trakt Chelatkomplexe mit Eisen bilden. Die Einnahme von Sastravi und Eisenpräparaten sollte daher im Abstand von mindestens 2 - 3 Stunden erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

In-vitro-Daten:

Entacapon wird von Humanalbumin an der Bindungsstelle II gebunden, die auch verschiedene andere Arzneimittel wie z. B. Diazepam und Ibuprofen bindet. In-vitro-Studien lassen keine signifikante Verdrängung erwarten, wenn diese Arzneimittel in therapeutischen Dosen angewendet werden. Demgemäß liegen bisher keine Hinweise auf derartige Wechselwirkungen vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung der Kombination von Levodopa/Carbidopa/Entacapon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität der Einzelwirkstoffe gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Die Anwendung von Sastravi während der Schwangerschaft darf nur erfolgen, wenn der Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für das Kind überwiegt.

Stillzeit

Levodopa tritt in die Muttermilch über. Es gibt Hinweise für eine Unterdrückung der Milchbildung während einer Behandlung mit Levodopa. Bei Tieren traten Carbidopa und Entacapon in die Milch über, es ist jedoch nicht bekannt, ob dies auch beim Menschen der Fall ist. Über die Sicherheit von

Levodopa/Carbidopa/Entacapon beim Säugling ist nichts bekannt. Frauen sollten während einer Behandlung mit Sastravi nicht stillen.

Fertilität

In präklinischen Studien wurden bei jeweils alleiniger Verabreichung von Entacapon, Levodopa oder Carbidopa keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. Fertilitätsstudien bei Tieren mit der Kombination aus Entacapon, Levodopa und Carbidopa wurden nicht durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sastravi hat u.U. einen erheblichen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Kombination von Levodopa, Carbidopa und Entacapon kann Benommenheit und orthostatische Symptome hervorrufen. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

Patienten, die mit Sastravi behandelt werden und bei denen Somnolenz und/oder plötzliche Einschlafepisoden auftreten, müssen darauf hingewiesen werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder keinen anderen Tätigkeiten nachgehen dürfen, bei denen sie sich selbst oder andere aufgrund verminderter Aufmerksamkeit dem Risiko schwerer Verletzungen oder des Todes (z. B. beim Bedienen von Maschinen) aussetzen (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen von Levodopa/Carbidopa/Entacapon sind: Dyskinesien bei etwa 19 % der Patienten; gastrointestinale Symptome, einschließlich Übelkeit und Durchfall bei etwa 15 % bzw. 12 % der Patienten; Muskel-, Skelettmuskulatur- und Bindegewebsschmerzen bei etwa 12 % der Patienten; eine unbedenkliche rötlich-braune Verfärbung des Urins (Chromaturie) bei etwa 10 % der Patienten. In klinischen Studien mit Levodopa/Carbidopa/Entacapon oder Entacapon in Kombination mit Levodopa/DDC-Hemmer wurden als schwerwiegende Ereignisse gastrointestinale Blutungen (gelegentlich) und Angioödem (selten) identifiziert. Schwere Hepatitis mit vorwiegend cholestatischen Erscheinungen, Rhabdomyolyse und malignes neuroleptisches Syndrom können bei der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa/Entacapon auftreten, obwohl die Auswertung klinischer Studiendaten keine entsprechenden Fälle ergeben hat.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend in der Tabelle 1 aufgelisteten unerwünschten Wirkungen wurden sowohl anhand der Auswertung gepoolter Daten aus 11 doppelblinden klinischen Prüfungen mit 3230 Patienten (1810 behandelt mit Levodopa/Carbidopa/Entacapon oder Entacapon in Kombination mit Levodopa/DDC-Hemmer, 1420 behandelt mit Placebo in Kombination mit Levodopa/DDC-Hemmer oder Cabergolin in Kombination mit Levodopa/DDC-Hemmer) als auch anhand der nach Markteinführung von Entacapon zur kombinierten Anwendung mit Levodopa/DDC-Hemmer erhobenen Daten ermittelt.

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit gemäß der folgenden Einteilung geordnet (wobei die häufigsten zuerst genannt werden):

Sehr häufig:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich:	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten:	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
Sehr selten:	$< 1/10.000$
Nicht bekannt:	Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar, da aus klinischen oder epidemiologischen Studien keine valide Schätzung abgeleitet werden kann).

Tabelle 1. Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie
Gelegentlich: Thrombozytopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Gewichtsabnahme*, verminderter Appetit*

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Halluzinationen, Verwirrtheit*, ungewöhnliche Träume*, Angst, Schlaflosigkeit
Gelegentlich: Psychotische Episoden, Agitiertheit*
Nicht bekannt: Suizidales Verhalten, Dopamin-Dysregulationssyndrom

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Dyskinesie*
Häufig: Verstärkung der Parkinson-Symptome (z. B. bradykinetische Episoden)*, Tremor, On-off-Phänomen, Dystonie, psychische Beeinträchtigungen (z. B. Gedächtnisstörungen, Demenz), Somnolenz, Benommenheit*, Kopfschmerzen
Nicht bekannt: Malignes neuroleptisches Syndrom*

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommenes Sehen

Herzerkrankungen

Häufig: Ischämische Herzereignisse außer Herzinfarkt (z. B. Angina pectoris)**,
Herzrhythmusstörungen
Gelegentlich: Myokardinfarkt**

Gefäßerkrankungen

Häufig: Orthostatische Hypotonie, Hypertonie
Gelegentlich: Gastrointestinale Hämorrhagien

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhö*, Übelkeit*
Häufig: Obstipation*, Erbrechen*, Dyspepsie, Abdominalschmerzen und -beschwerden*, Mundtrockenheit*
Gelegentlich: Colitis*, Dysphagie

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Abnorme Leberfunktionswerte*
Nicht bekannt: Hepatitis mit vorwiegend cholestatischen Erscheinungen (siehe Abschnitt 4.4)*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Exanthem*, Hyperhidrose
Gelegentlich: Verfärbungen, außer Urinverfärbungen (z. B. von Haut, Nägeln, Haaren, Schweiß)*
Selten: Angioödem
Nicht bekannt: Urtikaria*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Muskel-, Skelettmuskulatur- und Bindegewebsschmerzen*

Häufig: Muskelkrämpfe, Arthralgie
Nicht bekannt: Rhabdomyolyse*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Chromaturie*
Häufig: Harnwegsinfektionen
Gelegentlich: Harnretention

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schmerzen im Brustkorb, periphere Ödeme, Stürze, Gangstörungen, Asthenie, Fatigue
Gelegentlich: Malaise

* Nebenwirkungen, die vorwiegend Entacapon zugeordnet werden oder häufiger unter Entacapon als unter Levodopa/DDC-Hemmer allein auftreten (Differenz der Häufigkeit mindestens 1 % basierend auf den Daten der klinischen Studien). Siehe Abschnitt c.

** Die Häufigkeitsangaben zum Herzinfarkt und sonstigen ischämischen Herzereignissen (0,43 % bzw. 1,54 %) wurden aus 13 doppelblinden Studien ermittelt, bei welchen 2082 Patienten mit motorischen End-of-dose-Fluktuationen Entacapon erhielten.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die vorwiegend Entacapon zugeordnet werden, oder häufiger unter Entacapon als unter Levodopa/DDC-Hemmer allein auftreten, sind in der Tabelle 1 im Abschnitt 4.8b mit einem Sternchen bezeichnet. Einige dieser unerwünschten Wirkungen hängen mit der erhöhten dopaminergen Aktivität zusammen (z. B. Dyskinesie, Übelkeit und Erbrechen) und treten meist zu Beginn der Behandlung auf. Eine Reduktion der Levodopa-Dosis vermindert den Schweregrad und die Häufigkeit dieser unerwünschten Wirkungen. Einige wenige unerwünschte Wirkungen werden direkt dem Wirkstoff Entacapon zugeordnet, unter anderem Diarrhö und eine rötlich-braune Verfärbung des Urins. Entacapon kann in bestimmten Fällen auch Verfärbungen z. B. der Haut, der Nägel, der Haare sowie des Schweißes verursachen. Andere in der Tabelle 1 im Abschnitt 4.8b mit einem Sternchen versehene unerwünschte Wirkungen sind so gekennzeichnet, weil sie, basierend auf den Daten der klinischen Prüfungen, häufiger unter Entacapon als unter Levodopa/DDC-Hemmer allein auftraten (Differenz der Häufigkeit mindestens 1 %) oder als Einzelfall-Sicherheitsberichte (Individual Case Safety Reports) nach der Markteinführung von Entacapon gemeldet wurden.

Krampfanfälle traten unter Levodopa/Carbidopa selten auf, jedoch konnte ein Kausalzusammenhang mit Levodopa/Carbidopa bisher nicht festgestellt werden.

Impulskontrollstörungen: Pathologisches Spielen, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufsucht sowie Essattacken und zwanghafte Nahrungsaufnahme können bei Patienten auftreten, die Dopamin-Agonisten und/oder dopaminerge Arzneimittel, die Levodopa enthalten, einschließlich Sastravi, einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, die bei einigen mit Carbidopa/Levodopa behandelten Patienten beobachtet wurde. Betroffene Patienten zeigen einen zwanghaften Missbrauch des dopaminergen Arzneimittels bei Verwendung höherer Dosen als zur adäquaten Kontrolle von motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit erforderlich. Dies kann in einigen Fällen zu schweren Dyskinesien (siehe auch Abschnitt 4.4) führen.

In Einzelfällen wurden unter Entacapon in Verbindung mit Levodopa übermäßige Schläfrigkeit während des Tages sowie plötzliche Einschlafattacken beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei den seit der Markteinführung in Einzelfällen berichteten Überdosierungen handelte es sich um Tagesdosen von mindestens 10.000 mg Levodopa und 40.000 mg Entacapon. Die akuten Symptome und Anzeichen solcher Überdosierungen umfassten Agitation, Verwirrtheit, Koma, Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie, Cheyne-Stokes-Atmung, Verfärbungen der Haut, Zunge und Bindehaut sowie Urinverfärbung. Die Behandlung einer akuten Überdosierung von Sastravi entspricht derjenigen einer akuten Überdosierung von Levodopa. Pyridoxin ist jedoch zur Umkehrung der Wirkungen von Levodopa/Carbidopa/Entacapon nicht wirksam. Es wird zu einer stationären Aufnahme und Anwendung allgemeiner supportiver Maßnahmen sowie unverzüglicher Magenspülung und wiederholten Anwendungen von Aktivkohle geraten. Dadurch wird die Elimination von Entacapon, vor allem indem die Resorption/Rückresorption aus dem Gastrointestinaltrakt vermindert wird, möglicherweise beschleunigt. Die Funktionsfähigkeit des Atmungs-, Kreislauf- und Nierensystems ist engmaschig zu überwachen und es sollten geeignete supportive Maßnahmen ergriffen werden. Eine EKG-Überwachung sollte eingeleitet und der Patient genau auf eine mögliche Entwicklung von Arrhythmien hin überwacht werden. Falls erforderlich, ist eine antiarrhythmische Behandlung einzuleiten. Die Möglichkeit, dass der Patient neben Levodopa/Carbidopa/Entacapon noch weitere Arzneimittel eingenommen hat, sollte in Betracht gezogen werden. Über den Nutzen einer Dialyse bei der Behandlung einer Überdosierung ist nichts bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopa und Dopa-Derivate; ATC-Code: N04BA03

Wirkmechanismus

Nach derzeitigem Kenntnisstand sind die Symptome der Parkinson-Krankheit auf einen Dopaminmangel im Corpus striatum zurückzuführen. Dopamin passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht. Levodopa, der Vorläufer von Dopamin, passiert die Blut-Hirn-Schranke und mildert die Krankheitssymptome. Da Levodopa in der Peripherie weitestgehend metabolisiert wird, gelangt nur ein geringer Anteil einer verabreichten Dosis zum Zentralnervensystem, wenn Levodopa ohne Stoffwechselenzym-Hemmer angewendet wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Carbidopa und Benserazid sind periphere DDC-Hemmer, die den peripheren Metabolismus von Levodopa zu Dopamin reduzieren, sodass dem Gehirn mehr Levodopa zur Verfügung steht. Wird die Decarboxylierung von Levodopa mit Hilfe der gleichzeitigen Anwendung eines DDC-Hemmers vermindert, kann eine geringere Levodopa-Dosis angewendet und die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen wie z. B. Übelkeit herabgesetzt werden.

Bei einer Hemmung der Decarboxylase durch einen DDC-Hemmer wird die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zum wichtigsten peripheren Stoffwechselweg. Sie katalysiert die

Umwandlung von Levodopa in 3-O-Methyldopa (3-OMD), einen potenziell schädlichen Levodopa-Metaboliten. Entacapon ist ein spezifischer und hauptsächlich peripher wirksamer COMT-Hemmer mit reversibler Wirkung, der zur Anwendung in Kombination mit Levodopa entwickelt wurde. Entacapon verlangsamt die Clearance von Levodopa aus dem Blut, was zu einer Zunahme der AUC („area under the curve“) im pharmakokinetischen Profil von Levodopa führt. Somit ist das klinische Ansprechen auf jede verabreichte Levodopa-Dosis verstärkt und verlängert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Der Nachweis der therapeutischen Wirkungen von Levodopa/Carbidopa/Entacapon basiert auf zwei doppelblinden klinischen Studien (Phase III), in denen 376 Parkinson-Patienten mit motorischen End-of-dose-Fluktuationen zusammen mit jeder Dosis Levodopa/DDC-Hemmer entweder Entacapon oder Placebo erhielten. Die tägliche „On-Zeit“ mit und ohne Entacapon wurde durch die Patienten in dafür vorgesehenen Tagebüchern zu Hause aufgezeichnet. In der ersten Studie nahm die mittlere tägliche „On-Zeit“ unter Entacapon gegenüber dem Ausgangswert um 1 Stunde 20 Minuten (KI-95% 45 Minuten; 1 Stunde 56 Minuten) zu. Dies entspricht einer Zunahme des Anteils der täglichen „On-Zeit“ um 8,3 %. Entsprechend betrug unter Entacapon die Abnahme der täglichen „Off-Zeit“ 24 %, gegenüber 0 % in der Placebo-Gruppe. In der zweiten Studie stieg der mittlere Anteil der täglichen „On-Zeit“ um 4,5 % (KI-95% 0,93 %; 7,97 %) gegenüber dem Ausgangswert. Dies entspricht einer mittleren Zunahme der täglichen „On-Zeit“ um 35 Minuten. Entsprechend nahm die tägliche „Off-Zeit“ unter Entacapon um 18 % und unter Placebo um 5 % ab. Da die Wirkungen von Levodopa/Carbidopa/Entacapon Tabletten mit denjenigen von Entacapon 200-mg-Tabletten, die gleichzeitig mit auf dem Markt befindlichen Carbidopa/Levodopa-Standardpräparaten in entsprechenden Dosen angewendet wurden, vergleichbar sind, lassen sich diese Ergebnisse auch zur Beschreibung der Wirkungen von Levodopa/Carbidopa/Entacapon heranziehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Wirkstoffeigenschaften

Resorption:

Die Resorption von Levodopa, Carbidopa und Entacapon unterliegt erheblichen intra- und interindividuellen Schwankungen. Sowohl Levodopa als auch Entacapon werden rasch resorbiert und ausgeschieden. Resorption und Ausscheidung von Carbidopa erfolgen etwas langsamer als bei Levodopa. Bei getrennter Verabreichung ohne die beiden anderen Wirkstoffe beträgt die Bioverfügbarkeit von Levodopa 15 - 33 %, von Carbidopa 40 - 70 % und von Entacapon 35 % nach einer oralen Dosis von 200 mg. Mahlzeiten mit einem hohen Anteil an großen neutralen Aminosäuren können die Resorption von Levodopa verzögern und herabsetzen. Die Resorption von Entacapon wird durch Nahrungsaufnahme nicht wesentlich beeinflusst.

Verteilung:

Das Verteilungsvolumen von Levodopa (V_d 0,36 - 1,6 l/kg) und Entacapon (V_{dss} 0,27 l/kg) ist relativ klein, während für Carbidopa keine Daten vorliegen. Levodopa wird nur zu einem geringen Anteil von etwa 10 - 30 % an Plasmaproteine gebunden; Carbidopa wird zu ca. 36 % gebunden, während Entacapon stark an Plasmaproteine (ca. 98 %), vor allem an Serumalbumin, gebunden wird. In therapeutischen Dosierungen verdrängt Entacapon andere stark gebundene Wirkstoffe (z. B. Warfarin, Salizylsäure, Phenylbutazon oder Diazepam) nicht, ebenso wenig wird es selbst von einer dieser Substanzen in therapeutischen oder höheren Konzentrationen in signifikantem Ausmaß verdrängt.

Biotransformation:

Levodopa wird in hohem Maß zu verschiedenen Metaboliten verstoffwechselt, wobei Decarboxylierung durch Dopadecarboxylase (DDC) und O-Methylierung durch Catechol-O-Methyltransferase (COMT) die wichtigsten Stoffwechselwege darstellen.

Carbidopa wird zu zwei Hauptmetaboliten verstoffwechselt, die als Glucuronide und unkonjugierte Verbindungen mit dem Urin ausgeschieden werden. Unverändertes Carbidopa nimmt einen Anteil von 30 % an der Gesamtausscheidung über den Urin ein.

Entacapon wird vor der Ausscheidung über den Urin (10 - 20 %) bzw. Galle und Fäzes (80 - 90 %) nahezu vollständig metabolisiert. Der hauptsächliche Stoffwechselweg ist die Glucuronidierung von Entacapon und dessen aktivem Metaboliten, dem cis-Isomer, das etwa 5 % der Gesamtmenge im Plasma ausmacht.

Elimination

Die Gesamtclearance für Levodopa liegt in einem Bereich zwischen 0,55 und 1,38 l/kg/Stunde und für Entacapon um 0,70 l/kg/Stunde. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 0,6 - 1,3 Stunden für Levodopa, 2 - 3 Stunden für Carbidopa und 0,4 - 0,7 Stunden für Entacapon bei jeweils separater Verabreichung.

Aufgrund ihrer kurzen Eliminationshalbwertszeiten tritt bei wiederholter Anwendung keine substantielle Akkumulation von Levodopa oder Entacapon auf.

Daten aus *In-vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass Entacapon das Cytochrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$) hemmt. Entacapon zeigte eine geringe oder keine Hemmung anderer P450-Isoenzyme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A und CYP2C19) (siehe Abschnitt 4.5).

Eigenschaften bei der Anwendung am Patienten

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten ist nach Anwendung ohne Carbidopa und Entacapon die Resorption von Levodopa stärker und die Elimination langsamer als bei jüngeren. Jedoch ist bei Kombination von Carbidopa mit Levodopa die Resorption von Levodopa bei jüngeren und älteren Patienten vergleichbar, die AUC allerdings aufgrund der verminderten DDC-Aktivität und langsameren Clearance bei älteren Patienten nach wie vor 1,5fach höher als bei jüngeren Patienten. Es ist kein signifikanter Unterschied in der AUC von Carbidopa oder Entacapon zwischen jüngeren (45 - 64 Jahre) und älteren (65 - 75 Jahre) Patienten festzustellen.

Geschlecht:

Die Bioverfügbarkeit von Levodopa ist bei Frauen signifikant höher als bei Männern. In den mit Levodopa/Carbidopa/Entacapon durchgeführten pharmakokinetischen Studien war die Bioverfügbarkeit von Levodopa bei Frauen höher als bei Männern, primär auf Grund des unterschiedlichen Körpergewichts, während es hinsichtlich Carbidopa und Entacapon keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern gab.

Leberfunktionsstörung:

Der Metabolismus von Entacapon ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh Klassen A und B) verlangsamt, wodurch es in der Resorptions- und in der Eliminationsphase zu erhöhten Plasmaspiegeln von Entacapon kommt (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3). Es liegen keine speziellen Studien zur Pharmakokinetik von Carbidopa und Levodopa bei Patienten mit Leberinsuffizienz vor; dennoch wird angeraten, Levodopa/Carbidopa/Entacapon bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz vorsichtig anzuwenden.

Nierenfunktionsstörung:

Eine Einschränkung der Nierenfunktion beeinflusst die Pharmakokinetik von Entacapon nicht. Es liegen keine speziellen Studien zur Pharmakokinetik von Levodopa und Carbidopa bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Jedoch kann bei Dialysepatienten eine Verlängerung des Dosierungsintervalls von Levodopa/Carbidopa/Entacapon erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten zu Levodopa, Carbidopa und Entacapon, die allein oder in Kombination untersucht wurden, keine besonderen

Gefahren für den Menschen erkennen. In Toxizitätsstudien nach Mehrfachgabe von Entacapon wurde Anämie beobachtet, die höchstwahrscheinlich auf die Bildung von Chelatkomplexen von Entacapon mit Eisen zurückzuführen ist. In Studien zur Reproduktionstoxizität von Entacapon wurden an Kaninchen bei systemischer Exposition im therapeutischen Bereich verminderte Fetengewichte und eine geringfügig verzögerte Knochenentwicklung beobachtet. Sowohl Levodopa als auch Kombinationen von Carbidopa und Levodopa haben viszerale Fehlbildungen und Fehlbildungen des Skeletts an Kaninchen verursacht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium
Hydroxypropylcellulose
Trehalose-Dihydrat
Cellulosepulver
Natriumsulfat, wasserfrei
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert
Talkum
Titandioxid (E171)
Macrogol
Eisenoxid rot (E172)
Lecithin (Soja) (E322)
Eisenoxid, gelb (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Tablettenbehältnis, mit Folie abgedichtet, Verschluss aus Polypropylen.

Packungsgrößen:

10, 30, 100, 130 und 175 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Sastravi 50 mg/12,5 mg/200 mg Filmtabletten: 135902
Sastravi 100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten: 135904
Sastravi 150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten: 135906

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11.12.2014
Datum der Verlängerung der Zulassung: 31.03.2019

10. STAND DER INFORMATION

06.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.