

## **ANEXA I**

### **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Comtan 200 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține entacaponă 200 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține zahăr 1,82 mg și 7,3 mg sodiu ca și constituent al excipienților.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

Comprimate filmate biconvexe, ovale, de culoare portocalie-brună, inscripționate pe una din fețe cu denumirea „Comtan”.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Entacaponă este indicată ca adjuvant al medicamentelor standard conținând levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa pentru utilizarea la pacienții adulți cu boală Parkinson și în cazul fluctuațiilor motorii la sfârșit de doză, care nu pot fi stabilizate prin utilizarea acestor combinații.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Entacaponă trebuie utilizată numai în asociere cu levodopa/benserazidă sau levodopa/carbidopa. Informațiile de prescriere pentru aceste medicamente care conțin levodopa sunt valabile pentru utilizarea lor concomitentă cu entacaponă.

#### Doze

Se administrează un comprimat de 200 mg împreună cu fiecare doză de levodopa/inhibitor al dopadecarboxilazei. Doza maximă recomandată este de 200 mg de zece ori pe zi, adică 2000 mg de entacaponă.

Entacaponă accentuează efectele levodopa. De aceea, pentru a reduce reacțiile adverse dopaminergice determinate de levodopa, de exemplu diskinezie, greață, vărsături și halucinații, este necesar adesea să se ajusteze dozele de levodopa în cursul primelor zile sau primelor săptămâni după începerea tratamentului cu entacaponă. În funcție de starea clinică a pacientului, doza zilnică de levodopa trebuie redusă cu aproximativ 10-30% prin extinderea intervalului de administrare și/sau reducerea cantității de levodopa pe doză.

Dacă tratamentul cu entacaponă se întrerupe, este necesară ajustarea dozelor celorlalte medicamente antiparkinsoniene, în special levodopa, pentru a obține un nivel suficient de control al simptomelor parkinsoniene.

Entacaponă crește biodisponibilitatea levodopei din medicamentele standard conținând

levodopa/benserazidă, cu puțin mai mult (5-10%) decât din medicamentele standard levodopa/carbidopa. De aceea, pacienții care utilizează medicamentele standard levodopa/benserazidă pot necesita o reducere mai importantă a dozei de levodopa, când se începe asocierea cu entacaponă.

#### *Insuficiență renală*

Insuficiența renală nu afectează farmacocinetica entacaponei și nu necesită ajustarea dozei. Cu toate acestea, la pacienții dializați, poate fi avută în vedere creșterea intervalului între administrări (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Vezi pct. 4.3.

#### *Vârstnici ( $\geq 65$ ani)*

Nu este necesară ajustarea dozelor de entacaponă la persoanele vârstnice.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Comtan la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Entacaponă se administrează pe cale orală, simultan cu fiecare doză de levodopa/carbidopa sau levodopa/benserazidă.

Entacaponă poate fi administrată cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență hepatică.
- Feocromocitom.
- Utilizarea concomitentă de entacaponă și inhibitori neselectivi de monoamino-oxidază (MAO-A și MAO-B) (de exemplu fenelzină, tranilcipromină).
- Utilizarea concomitentă de entacaponă și asocierea unui inhibitor selectiv de MAO-A plus un inhibitor selectiv de MAO-B (vezi pct. 4.5).
- Sindrom neuroleptic malign (SNM) și/sau rabdomioliză atraumatică în antecedente.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Rabdomioliza secundară unei diskinezii severe sau prezența sindromului neuroleptic malign (SNM) au fost observate rareori la pacienții cu boală Parkinson.

SNM, incluzând rabdomioliza și hipertermia, este caracterizat prin simptome motorii (rigiditate musculară, mioclonii, tremor), modificări ale statusului mental (de exemplu agitație, confuzie, comă), hipertermie, disfuncții vegetative (tahicardie, presiune arterială oscilantă) și creșterea concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei. În anumite cazuri particulare, numai unele dintre aceste simptome și/sau date pot fi evidente.

Nici SNM și nici rabdomioloza nu au fost raportate în cazul tratamentului asociat cu entacaponă, în studii controlate, atunci când administrarea entacaponei s-a întrerupt brusc. De la punerea pe piață, s-au raportat cazuri izolate de SNM, în special după reducerea bruscă a dozei sau întreruperea entacaponei și a altor medicamente dopaminergice administrate concomitent. Când se consideră necesar, întreruperea entacaponei și a altor medicamente dopaminergice trebuie făcută lent, și, dacă apar semne și/sau simptome ale SNM, chiar la întreruperea lentă a entacaponei, poate fi necesară o creștere a dozei de levodopa.

Tratamentul cu entacaponă trebuie administrat cu precauție la pacienți cu boală cardiacă ischemică.

Datorită mecanismului său de acțiune, entacaponă poate interfera cu metabolizarea altor medicamente care conțin gruparea catecol și poate crește efectul acestora. De aceea, entacaponă trebuie administrată cu prudență la pacienții tratați cu medicamente metabolizate de catecol-O-metil transferaza (COMT), cum sunt rimiterol, izoprenalină, adrenalină, noradrenalină, dopamină, dobutamină, alfa-metildopa și apomorfina (vezi de asemenea pct. 4.5).

Entacaponă se administrează întotdeauna ca adjuvant al tratamentului cu levodopa. De aceea, precauțiile valabile pentru tratamentul cu levodopa trebuie avute în vedere și în cazul tratamentului cu entacaponă. Entacaponă crește biodisponibilitatea levodopei din medicamentele standard conținând levodopa/benserazidă cu 5-10% mai mult decât din medicamentele standard levodopa/carbidopa. În consecință, reacțiile adverse dopaminergice pot fi mai frecvente când entacaponă este asociată tratamentului cu levodopa/benserazidă (vezi de asemenea pct. 4.8). Adesea, pentru a reduce reacțiile adverse dopaminergice determinate de levodopa, este necesară reducerea dozelor de levodopa în cursul primelor zile sau primelor săptămâni de la începerea tratamentului cu entacaponă, în funcție de starea clinică a pacientului (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8).

Entacaponă poate agrava hipotensiunea arterială ortostatică indusă de levodopa. Entacaponă trebuie administrată cu prudență la pacienții care utilizează alte medicamente care pot determina hipotensiune arterială ortostatică.

În studiile clinice, reacțiile adverse dopaminergice, de exemplu diskinezia, au fost mai frecvente la pacienții tratați cu entacaponă și agoniști dopaminergici (cum este bromocriptina), selegilina sau amantadina, comparativ cu cei care au primit placebo asociat acestora. Când se inițiază tratamentul cu entacaponă, doza celorlalte medicamente antiparkinsoniene poate necesita ajustări.

Entacaponă în asociere cu levodopa s-a asociat cu somnolență și episoade de somn brusc apărute la pacienții cu boala Parkinson și, de aceea, se recomandă prudență la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor (vezi de asemenea pct. 4.7).

La pacienții care au prezentat diaree, se recomandă monitorizarea greutății pentru a evita o posibilă scădere excesivă a greutății. Diareea persistentă sau de lungă durată, care apare în timpul administrării entacaponei, poate fi un semn de colită. În cazul apariției diareei persistente sau de lungă durată, administrarea medicamentului trebuie întreruptă și trebuie avute în vedere efectuarea unui tratament și investigații diagnostice adecvate.

Pacienții trebuie monitorizați în mod regulat pentru a se depista evoluția tulburărilor legate de controlul impulsurilor. Pacienții și persoanele lor însoțitoare trebuie să știe că, la pacienții tratați cu agoniști ai dopaminei și/sau alte tratamente dopaminergice, cum este Comtan în asociere cu levodopa, pot apărea tulburări cu simptome de comportament legate de controlul impulsurilor, inclusiv dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, dependența compulsivă de a cheltui sau de a cumpăra, apetit alimentar excesiv sau apetit alimentar compulsiv. Se recomandă revizuirea tratamentului dacă apar astfel de simptome.

La pacienții care prezintă anorexie progresivă, astenie și scădere în greutate într-o perioadă de timp relativ scurtă, trebuie avută în vedere o evaluare medicală generală, inclusiv a funcției hepatice.

Comprimatele Comtan conțin zahăr. De aceea, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține 7,3 mg sodiu per comprimat. Doza maximă zilnică recomandată (10 comprimate) conține 73 mg sodiu, echivalent cu 4% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În cadrul schemelor de tratament recomandate nu s-au înregistrat interacțiuni ale entacaponei cu carbidopa. Interacțiunea farmacocinetică cu benserazida nu a fost studiată.

În studiile cu doză unică efectuate la voluntari sănătoși, nu s-au observat interacțiuni între entacaponă și imipramină sau entacaponă și moclobemidă. De asemenea, în studiile cu doze repetate nu s-au observat interacțiuni între entacaponă și selegilină, la pacienții cu boală Parkinson. Cu toate acestea, experiența clinică privind asocierea entacaponei cu unele medicamente, inclusiv inhibitori de MAO-A, antidepressive triciclice, inhibitori ai recaptării noradrenalinei cum sunt desipramină, maprotilină și venlafaxină, și medicamente metabolizate de COMT (de exemplu compuși cu structură catecolică: rimiterol, izoprenalină, adrenalina, noradrenalină, dopamină, dobutamină, alfa-metildopa, apomorfină și paroxetină) este încă limitată. Se recomandă prudență când aceste medicamente sunt utilizate concomitent cu entacaponă (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

Entacaponă poate fi utilizată în asociere cu selegilina (un inhibitor selectiv al MAO-B), dar doza zilnică de selegilină nu trebuie să depășească 10 mg.

În tractul gastro-intestinal, entacaponă poate forma chelați cu fierul. Entacaponă și medicamentele care conțin fier trebuie administrate la un interval de cel puțin 2-3 ore între ele (vezi pct. 4.8).

Entacaponă se leagă de sit-ul II de legare al albuminelor umane, care leagă de asemenea și alte câteva medicamente, inclusiv diazepamul și ibuprofenul. Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile cu diazepamul și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene. Conform studiilor *in vitro*, la concentrații terapeutice ale medicamentelor, nu se anticipează o deplasare semnificativă.

Teoretic, datorită afinității sale *in vitro* pentru citocromul P450 2C9 (vezi pct. 5.2), entacaponă poate interfera cu acele medicamente cu metabolizare dependentă de această izoenzimă, cum este S-warfarina. Cu toate acestea, într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, entacaponă nu a modificat concentrațiile plasmatice ale S-warfarinei, în timp ce ASC a R-warfarinei a crescut în medie cu 18% [I<sub>90</sub> 11-26%]. Valorile INR-ului au crescut în medie cu 13% [I<sub>90</sub> 6-19%]. Astfel, la pacienții care utilizează warfarină, se recomandă monitorizarea valorilor INR-ului atunci când se inițiază tratamentul cu entacaponă.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu s-au observat efecte teratogene sau toxice primare evidente asupra fătului, în studiile la animale în care expunerea la entacaponă a fost cu mult mai mare față de expunerea terapeutică. Întrucât nu există experiență privind administrarea medicamentului la femeile gravide, entacaponă nu trebuie utilizată în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

În studiile la animale s-a constatat că entacaponă se excretă în lapte. Nu se cunoaște siguranța privind administrarea entacaponei la copii. Femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu entacaponă.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Comtan în asociere cu levodopa poate avea influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Entacaponă, în asociere cu levodopa, poate determina amețeli și hipotensiune arterială ortostatică. De aceea, conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor se va face cu prudență.

Pacienții care sunt tratați cu entacaponă în asociere cu levodopa și care prezintă somnolență și/sau

episoade de somn brusc apărute, trebuie atenționați să evite conducerea vehiculelor sau angajarea în activități în care vigilența scăzută îi poate expune pe ei sau alte persoane la riscuri de vătămare gravă sau moarte (de exemplu folosirea utilajelor), până la remiterea episoadelor recurente (vezi de asemenea pct. 4.4).

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse determinate de entacaponă sunt datorate creșterii activității dopaminergice și majoritatea apar cel mai frecvent la începutul tratamentului. Reducerea dozei de levodopa scade severitatea și frecvența acestor reacții. Altă clasă majoră de reacții adverse este reprezentată de simptomele gastro-intestinale care includ greață, vărsături, durere abdominală, constipație și diaree. Urina poate fi colorată în roșu-brun de către entacaponă, dar acesta este un fenomen inofensiv.

În general, reacțiile adverse determinate de entacaponă sunt ușoare până la moderate. În studiile clinice, cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu entacaponă au fost simptomele gastro-intestinale (de exemplu diaree 2,5%) și creșterea frecvenței reacțiilor adverse dopaminergice determinate de levodopa (de exemplu diskinezie 1,7%).

Diskinezia (27%), greața (11%), diareea (8%), durerile abdominale (7%) și xerostomia (4,2%) au fost raportate semnificativ mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat entacaponă decât la cei care au primit placebo, conform datelor cumulate din studiile clinice care au implicat 406 pacienți cărora li s-a administrat medicamentul și 296 pacienți cărora li s-a administrat placebo.

Unele dintre reacțiile adverse cum sunt diskinezia, greața și durerile abdominale pot fi mai frecvente la doze mai mari (1400 mg până la 2000 mg pe zi) decât la dozele mai mici de entacaponă.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse, prezentate în Tabelul 1 de mai jos, au fost cumulate atât din studiile clinice cu entacaponă, cât și de la punerea pe piață a entacaponei.

**Tabelul 1\* Reacții adverse**

<b>Tulburări psihice</b>	
Frecvente:	Insomnie, halucinații, confuzie, coșmaruri nocturne
Foarte rare:	Agitație
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente:	Diskinezie
Frecvente:	Agravarea simptomelor parkinsoniene, amețeală, distonie, hiperkinezie
<b>Tulburări cardiace**</b>	
Frecvente:	Evenimente de boală cardiacă ischemică altele decât infarct miocardic (de exemplu angină pectorală)
Mai puțin frecvente:	Infarct miocardic
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Foarte frecvente:	Greață
Frecvente:	Diaree, dureri abdominale, xerostomie, constipație, vărsături
Foarte rare:	Anorexie
Cu frecvență necunoscută:	Colită

<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Rare:	Valori anormale ale testelor funcționale hepatice
Cu frecvență necunoscută:	Hepatită în principal cu simptome colestatice (vezi pct. 4.4)
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Rare:	Erupție cutanată eritematoasă sau maculopapulară
Foarte rare:	Urticarie
Cu frecvență necunoscută:	Colorarea pielii, părului, bărbii și unghiilor
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Foarte frecvente:	Modificări de culoare ale urinei
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Frecvente:	Oboseală, diaforeză, leșin
Foarte rare:	Scădere în greutate

- \* Reacțiile adverse sunt ordonate în funcție de frecvență, întâi cele mai frecvente, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile, deoarece nu se poate obține o evaluare justificată din studiile clinice sau epidemiologice).
- \*\* Incidențele infarctului miocardic și ale altor evenimente de boală cardiacă ischemică (0,43%, respectiv 1,54%) provin dintr-o analiză a 13 studii clinice dublu orb care au inclus 2082 pacienți cu fluctuații motorii la sfârșitul dozei, cărora li s-a administrat entacaponă.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Entacaponă în asociere cu levodopa s-a asociat cu cazuri izolate de somnolență excesivă în timpul zilei și episoade de somn brusc apărute.

Tulburări legate de controlul impulsurilor: Dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, dependența compulsivă de a cheltui sau de a cumpăra, apetit alimentar excesiv sau apetit alimentar compulsiv pot apărea la pacienții tratați cu agonști ai dopaminei și/sau alte tratamente dopaminergice, cum este Comtan în asociere cu levodopa (vezi pct. 4.4).

S-au raportat cazuri izolate de SNM la reducerea bruscă a dozei sau întreruperea tratamentului cu entacaponă și alte tratamente dopaminergice.

S-au raportat cazuri izolate de rabdomioliză.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Datele obținute după punerea pe piață includ cazuri izolate de supradozaj, în care cea mai mare doză zilnică raportată de entacaponă a fost de 16000 mg. Semnele și simptomele acute în aceste cazuri de supradozaj au inclus confuzie, activitate redusă, somnolență, hipotonie, modificări de culoare ale pielii și urticarie. Tratamentul supradozajului acut este simptomatic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alți agenți dopaminergici, codul ATC: N04BX02.

Entacaponă aparține unei noi clase terapeutice, inhibitori de catecol-O-metil transferază (COMT). Are o acțiune reversibilă, specifică și preponderent periferică de inhibare a COMT, concepută pentru a fi administrată concomitent cu medicamentele conținând levodopa. Entacaponă scade transformarea metabolică a levodopei în 3-O-metildopa (3-OMD), prin inhibarea enzimei COMT. Aceasta poate determina o creștere a ASC a levodopei. Cantitatea de levodopa disponibilă pentru creier este crescută. Astfel, entacaponă prelungește răspunsul clinic la levodopa.

Entacaponă inhibă enzima COMT, mai ales în țesuturile periferice. Inhibarea COMT în hematii este strâns corelată cu concentrația plasmatică a entacaponei, ceea ce indică natura reversibilă a inhibării COMT.

#### Studii clinice

În două studii de fază III, dublu orb, în care au fost incluși în total 376 pacienți cu boală Parkinson și fluctuații motorii la sfârșitul dozei, s-a administrat entacaponă sau placebo, fiecare în asociere cu levodopa/inhibitor de dopadecarboxilază. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 2. În studiul I, timpul zilnic ON (ore) a fost determinat după consemnările la domiciliu ale pacienților, iar în studiul II a fost determinată proporția de timp zilnic ON.

**Tabelul 2 Timp zilnic ON (media  $\pm$  DS)**

<b>Studiul I: Timp zilnic ON (h)</b>			
	<b>Entacaponă (n=85)</b>	<b>Placebo (n=86)</b>	<b>Diferența</b>
<b>Valoarea inițială</b>	9,3 $\pm$ 2,2	9,2 $\pm$ 2,5	
<b>Săptămâna 8-24</b>	10,7 $\pm$ 2,2	9,4 $\pm$ 2,6	1 h 20 min (8,3%) Î <sub>95%</sub> 45 min, 1 h 56 min
<b>Studiul II: Proporția de timp zilnic ON (%)</b>			
	<b>Entacaponă (n=103)</b>	<b>Placebo (n=102)</b>	<b>Diferența</b>
<b>Valoarea inițială</b>	60,0 $\pm$ 15,2	60,8 $\pm$ 14,0	
<b>Săptămâna 8-24</b>	66,8 $\pm$ 14,5	62,8 $\pm$ 16,80	4,5% (0 h 35 min) Î <sub>95%</sub> 0,93%, 7,97%

S-au înregistrat scăderi corespunzătoare în perioada OFF.

Modificarea procentuală a valorii inițiale pentru perioada OFF a fost de -24% la grupul cu entacaponă și 0% la grupul cu placebo, în studiul I. Cifrele corespunzătoare în studiul II au fost -18%, și -5%.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### Caracteristici generale ale substanței active

##### *Absorbție*

Există variații mari intra- și inter individuale în ceea ce privește absorbția entacaponei.

În general, concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) se realizează în aproximativ o oră de la ingestia



unui comprimat de 200 mg entacaponă. Substanța este supusă unei metabolizări extensive la primul pasaj hepatic. Biodisponibilitatea entacaponei este de aproximativ 35% după administrarea unei doze pe cale orală. Alimentele nu influențează în mod semnificativ absorbția entacaponei.

#### *Distribuție*

După absorbția de la nivelul tractului gastro-intestinal, entacapona este distribuită rapid în țesuturile periferice, având un volum de distribuție la starea de echilibru ( $V_{dss}$ ) de 20 litri. Aproximativ 92% din doză se elimină în timpul fazei  $\beta$ , cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare scurt, de 30 minute. Clearance-ul total al entacaponei este de aproximativ 800 ml/min.

Entacapona se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, mai ales de albumină. În plasma umană, în intervalul concentrațiilor terapeutice, fracția nelegată este de aproximativ 2,0%. La concentrații terapeutice, entacapona nu deplasează alte substanțe legate semnificativ (de exemplu warfarină, acid salicilic, fenilbutazonă sau diazepam) și nici nu este deplasată în proporție semnificativă de aceste substanțe la concentrații terapeutice sau mai mari.

#### *Metabolizare*

O cantitate mică de entacaponă, izomerul-(*E*), este transformată în izomerul-(*Z*). Izomerul-(*E*) reprezintă 95% din ASC a entacaponei. Izomerul-(*Z*) și urme din alți metaboliți reprezintă restul de 5%.

Date din studiile *in vitro*, în care s-au utilizat preparate microzomale din ficat uman, au indicat că entacapona inhibă citocromul P450 2C9 ( $CI_{50} \sim 4 \mu M$ ). Entacapona a prezentat o inhibare redusă sau nulă pentru alte tipuri de izoenzime ale citocromului P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A și CYP2C19) (vezi pct. 4.5).

#### *Eliminare*

Eliminarea entacaponei are loc, în principal, pe căi metabolice extrarenale. Se estimează că 80-90% din doză se elimină prin fecale, deși acest fapt nu a fost confirmat la om. Aproximativ 10-20% se elimină prin urină. S-au observat numai urme de entacaponă nemodificată în urină. Cea mai mare parte (95%) din medicamentul excretat în urină este sub formă conjugată cu acidul glucuronic. Dintre metaboliții găsiți în urină, numai 1% sunt produși prin oxidare.

#### Caracteristici la pacienți

Proprietățile farmacocinetice ale entacaponei sunt similare atât la tineri cât și la persoanele vârstnice. Metabolizarea medicamentului este încetinită la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasele Child-Pugh A și B), ceea ce duce la o concentrație plasmatică crescută a entacaponei atât în faza de absorbție cât și de eliminare (vezi pct. 4.3). Insuficiența renală nu afectează farmacocinetica entacaponei. Cu toate acestea, la pacienții supuși dializei, trebuie avută în vedere creșterea intervalului între administrări.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea. În studiile de toxicitate după doze repetate, s-a observat anemia, determinată cel mai probabil de proprietatea chelatoare pentru fier a entacaponei. În ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere, la expuneri sistemice în intervalul terapeutic, s-au observat la iepuri reducerea greutateii fătului și o ușoară întârziere în dezvoltarea osoasă.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Celuloză microcristalină  
Manitol  
Croscarmeloză sodică  
Ulei vegetal hidrogenat  
Stearat de magneziu

#### Film

Hipromeloză  
Polisorbat 80  
Glicerol 85%  
Zahăr  
Oxid galben de fer (E 172)  
Oxid roșu de fer (E 172)  
Dioxid de titan (E 171)  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sisteme de închidere securizate, de culoare albă, din polipropilenă (PP), a 30, 60 sau 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/98/081/005-007

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 22 septembrie 1998

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 03 septembrie 2008

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
FI-24100 Salo  
Finlanda

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ȘI ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Comtan 200 mg comprimate filmate  
entacaponă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

1 comprimat conține entacaponă 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține zahăr și sodiu.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate  
60 comprimate filmate  
100 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**Cutie**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlanda

**Eticheta**

Orion Corporation

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/98/081/005	30 comprimate filmate)
EU/1/98/081/006	100 comprimate filmate
EU/1/98/081/007	60 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Comtan 200 mg [cutie]

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

[cutie]

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

[cutie]

PC: {număr}  
SN: {număr}  
NN: {număr}

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Comtan 200 mg comprimate filmate entacaponă**

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Comtan și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Comtan
3. Cum să utilizați Comtan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Comtan
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Comtan și pentru ce se utilizează**

Comprimatele Comtan conțin entacaponă și sunt utilizate împreună cu levodopa pentru tratamentul bolii Parkinson. Comtan ajută levodopa în ameliorarea simptomelor bolii Parkinson. Comtan nu are niciun efect asupra ameliorării simptomelor bolii Parkinson dacă nu este luat împreună cu levodopa.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Comtan**

##### **Nu utilizați Comtan**

- dacă sunteți alergic la entacaponă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă aveți o tumoră a glandei suprarenale (cunoscută sub numele de feocromocitom; aceasta poate crește riscul de hipertensiune arterială severă);
- dacă utilizați anumite antidepresive (întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă medicamentul dumneavoastră antidepresiv poate fi utilizat împreună cu Comtan);
- dacă aveți o afecțiune hepatică;
- dacă ați manifestat în trecut o reacție rară la medicamentele antipsihotice, numită sindrom neuroleptic malign (SNM); vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile pentru simptomele SNM”;
- dacă ați avut vreodată o tulburare musculară rară numită rabdomioliză care nu a fost cauzată de vreo vătămare.

##### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Comtan, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă ați avut vreodată un atac de cord sau orice altă afecțiune a inimii;
- dacă utilizați un medicament ce poate cauza amețeli sau stare de confuzie (tensiune arterială scăzută) când vă ridicați de pe scaun sau din pat;
- dacă apare diaree de lungă durată, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru că poate fi un semn al inflamației colonului;
- dacă prezentați diaree, se recomandă monitorizarea greutății dumneavoastră pentru a evita posibila scădere excesivă în greutate;
- dacă prezentați poftă de mâncare crescută, slăbiciune, extenuare și scădere în greutate într-o

perioadă de timp relativ scurtă, trebuie avută în vedere o evaluare medicală generală, inclusiv a funcției hepatice.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau familia/persoana însoțitoare dumneavoastră observați că dezvoltați impulsuri sau dorințe de a vă comporta în moduri care sunt neobișnuite pentru dumneavoastră sau că nu puteți rezista impulsului, pornirii sau tentației de a desfășura anumite activități care vă pot fi nocive dumneavoastră sau altora. Aceste comportamente sunt numite tulburări legate de controlul impulsurilor și pot include dependența de jocurile de noroc, apetitul alimentar excesiv sau dorința de a cheltui excesiv, apetitul sexual excesiv, cu intensificarea gândurilor sau pornirilor sexuale. Este posibil ca doctorul dumneavoastră să trebuiască să vă revizuiască tratamentul.

Deoarece Comtan comprimate trebuie luate împreună cu medicamente care conțin levodopa, vă rugăm citiți cu atenție și prospectul acestor medicamente.

Ar putea fi necesar ca doza altor medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson să fie ajustată atunci când începeți să utilizați Comtan. Urmați instrucțiunile oferite de medicul dumneavoastră.

Sindromul neuroleptic malign (SNM) este o reacție adversă gravă, dar rară, la anumite medicamente și poate să apară în special în cazul în care administrarea Comtan și a altor medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson este întreruptă brusc sau doza este redusă brusc. Pentru simptomele SNM, vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să întrerupeți treptat tratamentul cu Comtan și alte medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson.

Comtan, administrat împreună cu levodopa, poate cauza somnolență și uneori vă poate face să adormiți dintr-odată. Dacă se întâmplă acest lucru, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți orice unelte sau utilaje (vezi „Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor”).

### **Comtan împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele:

- rimiterol, isoprenalină, adrenalină, noradrenalină, dopamină, dobutamină, alfa-metildopa, apomorfina;
- antidepresive, inclusiv desipramină, maprotilină, venlafaxină, paroxetină;
- warfarină folosită pentru subțierea sângelui;
- suplimente de fier. Comtan poate să scadă absorbția fierului. De aceea, nu utilizați Comtan și suplimente de fier în același timp. După ce ați luat unul dintre acestea, așteptați cel puțin 2 până la 3 ore înainte de a-l lua pe celălalt.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Nu utilizați Comtan în timpul sarcinii sau în timpul alăptării.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Comtan utilizat împreună cu levodopa vă poate scădea tensiunea arterială, fapt care vă poate determina amețea sau slăbiciune. Manifestați prudență în special când conduceți sau când folosiți unelte sau utilaje.

În plus, Comtan utilizat împreună cu levodopa vă poate determina somnolență accentuată sau uneori vă poate declanșa episoade de somn brusc apărute.

Nu conduceți sau nu folosiți utilaje dacă prezentați aceste reacții adverse.

### **Comtan conține zahăr și sodiu**

Comprimatele de Comtan conțin un zahăr numit zahăr. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele zaharuri, contactați-l pe medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține 7,3 mg sodiu (component principal al sării de masă/pentru gătit) per fiecare comprimat. Doza maximă zilnică recomandată (10 comprimate) conține 73 mg sodiu. Acesta este echivalent cu 4% din doza maximă zilnică pentru dietă sodiu pentru un adult.

### **3. Cum să utilizați Comtan**

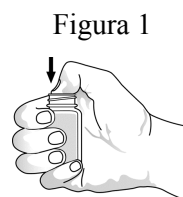
Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Comtan se utilizează în asociere cu medicamente care conțin levodopa (fie medicamente levodopa/carbidopa fie medicamente levodopa/benserazidă). De asemenea, puteți utiliza simultan și alte medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson.

Doza recomandată de Comtan este de un comprimat de 200 mg administrat cu fiecare doză de levodopa. Doza maximă recomandată este de 10 comprimate pe zi, adică 2000 mg de Comtan.

Dacă sunteți sub dializă pentru insuficiență renală, medicul dumneavoastră vă poate spune să creșteți intervalul dintre doze.

Pentru a deschide flaconul prima oară: Îndepărtați folia protectoare, apoi apăsați cu degetul mare până rupeți sigiliul. Vezi figura 1.



### **Utilizarea la copii și adolescenți**

Experiența privind administrarea Comtan la pacienți cu vârsta sub 18 ani este limitată. Ca urmare, nu se recomandă administrarea Comtan la copii și adolescenți.

### **Dacă utilizați mai mult Comtan decât trebuie**

În caz de supradozaj, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau celui mai apropiat spital.

### **Dacă uitați să utilizați Comtan**

Dacă ați uitat să luați un comprimat de Comtan împreună cu doza de levodopa, puteți continua tratamentul luând următorul comprimat de Comtan cu doza următoare de levodopa.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

### **Dacă încetați să utilizați Comtan**

Nu întrerupeți administrarea Comtan decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Când întrerupeți administrarea, medicul dumneavoastră poate fi nevoit să reajusteze doza celorlalte medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson. Întreruperea bruscă atât a Comtan, cât și a altor medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson poate determina apariția reacțiilor adverse. Vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului

dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. De obicei, reacțiile adverse determinate de Comtan sunt ușoare până la moderate.

Unele reacții adverse sunt frecvent cauzate de efectele accentuate ale tratamentului cu levodopa și apar frecvent la începutul tratamentului. Dacă prezentați astfel de reacții adverse la începutul tratamentului cu Comtan, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră, care poate decide modificarea dozei de levodopa.

##### Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Mișcări involuntare însoțite de dificultate în efectuarea mișcărilor voluntare (diskinezie);
- senzație de rău (greață);
- colorarea inofensivă a urinei în roșu-brun.

##### Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Mișcări excesive (hiperkinezie), agravarea simptomelor bolii Parkinson, crampe musculare prelungite (distonie);
- stare de rău (vărsături), diaree, dureri abdominale, constipație, uscăciunea gurii;
- amețeli, oboseală, transpirație abundentă, leșin;
- halucinații (pacientul vede/audă/simte/miroase lucruri care nu există în realitate), insomnie, vise trăite intens și confuzie;
- simptome de boală de inimă sau de artere (de exemplu durere în piept).

##### Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Infarct miocardic.

##### Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Erupții trecătoare pe piele;
- rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice.

##### Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Agitație;
- scăderea apetitului, scădere în greutate;
- urticarie.

##### Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Inflamația colonului (colită), inflamația ficatului (hepatită), însoțită de îngălbenirea pielii și a albului ochilor;
- modificări de culoare a pielii, părului, bărbii și unghiilor.

##### Când Comtan se administrează în doze mai mari:

La doze de 1400 până la 2000 mg pe zi, următoarele reacții adverse apar mai frecvent:

- mișcărilor necontrolabile;
- greață;
- durerile abdominale.

##### Alte reacții adverse importante care pot să apară:

- Comtan administrat împreună cu levodopa poate determina rar somnolență excesivă în timpul zilei și poate declanșa brusc a episoadelor de somn;
- Sindromul neuroleptic malign (SNM) este o reacție adversă rară, severă, la medicamentele

utilizate pentru tratamentul tulburărilor sistemului nervos central. Se manifestă prin rigiditate, spasme ale mușchilor, tremurături, agitație, confuzie, comă, febră, bătăi rapide ale inimii și tensiune arterială instabilă.

- o afecțiune a mușchilor rară, severă (rabdomioliză) care determină durere, sensibilitate și slăbiciune a mușchilor și care poate determina probleme renale.

Este posibil să prezentați următoarele reacții adverse:

- Incapacitatea de a rezista impulsului de a desfășura o activitate care poate fi nocivă, care poate include:
  - impulsul puternic de a juca jocuri de noroc în mod excesiv în ciuda consecințelor grave personale sau familiale.
  - interesul sexual modificat sau crescut și comportamente care vă îngrijorează pe dumneavoastră sau pe alții, de exemplu, apetitul sexual crescut.
  - tendința incontabilă, excesivă, de a face cumpărături sau de a cheltui.
  - apetitul alimentar excesiv (consumul unor mari cantități de alimente, într-o perioadă scurtă de timp) sau apetitul alimentar compulsiv (consumul unei cantități de alimente mai mari decât normal și mai mult decât este necesar pentru a vă satisface foamea).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste comportamente; acesta va discuta modurile de tratare sau reducere a acestor simptome.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Comtan**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Comtan**

- Substanța activă este entacaponă. Fiecare comprimat conține 200 mg entacaponă.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, manitol, croscarmeloză sodică, ulei vegetal hidrogenat, stearat de magneziu.
- Filmul conține hipromeloză, polisorbat 80, glicerol 85%, zahăr, oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), dioxid de titan (E171) și stearat de magneziu.

### **Cum arată Comtan și conținutul ambalajului**

Comtan 200 mg comprimate filmate sunt ovale, de culoare portocalie-brună, inscripționate cu denumirea „Comtan” pe una din fețe. Comprimatele filmate sunt ambalate în flacoane.

Există trei mărimi diferite de ambalaj (flacoane conținând 30, 60 sau 100 comprimate). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlanda

**Fabricantul**

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
FI-24100 Salo  
Finlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

Orion Pharma BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32 (0)15 64 10 20

**Lietuva**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**България**

Orion Corporation  
Тел.: +358 10 4261

**Luxembourg/Luxemburg**

Orion Pharma BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32 (0)15 64 10 20

**Česká republika**

Orion Pharma s.r.o.  
Tel: +420 234 703 305

**Magyarország**

Orion Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 239 9095

**Danmark**

Orion Corporation  
Tlf.: +358 10 4261

**Malta**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Deutschland**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Nederland**

Orion Pharma BVBA/SPRL  
Tel: +32 (0)15 64 10 20

**Eesti**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Norge**

Orion Corporation  
Tlf: +358 10 4261

**Ελλάδα**

Orion Pharma Hellas M.E.I.E  
Τηλ: +30 210 980 3355

**Österreich**

Orion Pharma GmbH  
Tel: +49 40 899 6890

**España**

Orion Pharma S.L.  
Tel: +34 91 599 86 01

**Polska**

Orion Corporation  
Tel.: +358 10 4261

**France**

Orion Pharma  
Tél: +33 (0) 1 85 18 00 00

**Portugal**

Orionfin Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 154 68 20



**Hrvatska**

Orion Pharma d.o.o.  
Tel. +386 (0) 1 600 8015

**Ireland**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Ísland**

Orion Corporation  
Sími: +358 10 4261

**Italia**

Orion Pharma S.r.l.  
Tel: +39 02 67876111

**Κύπρος**

Orion Corporation  
Τηλ: +358 10 4261

**Latvija**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**România**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Slovenija**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Slovenská republika**

Orion Pharma s.r.o  
Tel: +420 234 703 305

**Suomi/Finland**

Orion Corporation  
Puh/Tel: +358 10 4261

**Sverige**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.