

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entacapone Orion 200 mg filmovertrukne tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg entacapon.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket 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*

Entacapone Orions 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 over for 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 rabdomyolyse i anamnesen.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

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

Hverken MNS eller rabdomyolyse 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 rabdomyolyse 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 potentielt deres virkning. Entacapon bør derfor administreres med forsigtighed til patienter, der behandles med lægemidler, der metaboliseres af catechol-O-metyltransferase (COMT), f.eks. rimetrol, isoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfa-methyldopa 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 døsighed (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 omsorgspersoner skal gøres opmærksomme på, at symptomer på patologiske vane- og impulshandlinger inklusive patologisk spillelyst, forøget libido og hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspisning kan opstå hos patienter, som får dopaminagonister og/eller anden dopaminerg terapi, såsom Entacapone Orion 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.

Entacapone Orion 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 enkeltdosis kliniske studier med raske frivillige fandtes ikke interaktion mellem entacapon og imipramin eller entacapon og meclonemid. 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. katechol-strukturforbindelser: rimexetrol, isoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfa-metyldopa, apomorphin og paroxetin). Der bør udvises forsigtighed, når disse produkter anvendes samtidigt med entacapon (se pkt. 4.3 og 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% [CI<sub>90</sub> 11-26%]. INR-værdierne øgedes i gennemsnit med 13% [CI<sub>90</sub> 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 dyrestudier, 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 mælken. Entacapons sikkerhed hos børn er ukendt. Kvinder bør derfor ikke amme under behandling med entacapon.

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

Entacapon 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, abdominalsmerter, 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%), abdominalsmerter (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\***

<b>Psykiske forstyrrelser</b>		
	Almindelig:	Insomni, hallucinationer, konfusion, paroniria (mareridt)
	Meget sjælden:	Agitation
<b>Nervesystemet</b>		
	Meget almindelig:	Dyskinesi
	Almindelig:	Forværring af Parkinsons sygdom, svimmelhed, dystoni, hyperkinesi
<b>Hjerte **</b>		
	Almindelig:	Andre tilfælde af iskæmisk hjertesygdom end myokardieinfarkt (f.eks. angina pectoris)
	Ikke almindelig:	Myokardieinfarkt
<b>Mave-tarm-kanalen</b>		
	Meget almindelig:	Kvalme
	Almindelig:	Diarré, abdominalsmerter, mundtørhed, forstoppelse, opkastning
	Meget sjælden:	Anoreksi
	Ikke kendt:	Colitis
<b>Lever og galdeveje</b>		
	Sjælden:	Unormale leverfunktionstests
	Ikke kendt:	Leverbetændelse hovedsagelig kolestase (se pkt.4.4)
<b>Hud og subkutane væv</b>		
	Sjælden:	Erytematøst og makulopapuløst udslæt
	Meget sjælden:	Urticaria
	Ikke kendt:	Misfarvning af hud, hår, skæg og negle
<b>Nyrer og urinveje</b>		
	Meget almindelig:	Farveændring af urin
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>		
	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 får dopaminagonister og/eller anden dopaminerg terapi, såsom Entacapone Orion 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 rabdomyolyse 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 højeste 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)**

<b>Undersøgelse I: Daglig ON tid (timer)</b>			
	<b>Entacapon (n=85)</b>	<b>Placebo (n=86)</b>	<b>Forskel</b>
<b>Baseline</b>	9,3 $\pm$ 2,2	9,2 $\pm$ 2,5	
<b>Uge 8–24</b>	10,7 $\pm$ 2,2	9,4 $\pm$ 2,6	1 t 20 min (8,3%) CI <sub>95%</sub> , 45 min, 1 t 56 min
<b>Undersøgelse II: Daglig ON tid (%)</b>			

	Entacapon (n=103)	Placebo (n=102)	Forskel
<b>Baseline</b>	60,0±15,2	60,8±14,0	
<b>Uge 8–24</b>	66,8±14,5	62,8±16,8	4,5% (0 t 35 min) CI <sub>95%</sub> , 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 cytochrom 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**

#### Tabletter:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Croscarmellosenatrium  
Povidon  
Magnesiumstearat

#### Filmovertæk:

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret  
Talcum  
Macrogoler  
Soyalecithin  
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/1/11/708/001-004

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 18 august 2011

Dato for seneste fornyelse: 8 april 2016

**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**

Entacapon Orion 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. 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/1/11/708/001	30 filmovertukne tabletter
EU/1/11/708/002	60 filmovertukne tabletter
EU/1/11/708/003	100 filmovertukne tabletter
EU/1/11/708/004	175 filmovertukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

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

entacapon orion 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**

### **Entacapone Orion 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 Entacapone Orion
3. Sådan skal du tage Entacapone Orion
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Entacapone Orion-tabletter indeholder entacapon og bruges sammen med levodopa til behandling af Parkinsons sygdom. Entacapone Orion understøtter levodopa og lindrer derved symptomerne på Parkinsons sygdom. Entacapone Orion 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 Entacapone Orion**

##### **Tag ikke Entacapone Orion**

- hvis du er allergisk over for entacapon eller over for jordnødder eller soja eller et af de øvrige indholdsstoffer i Entacapone Orion (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 Entacapone Orion;
- 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 rabdomyolyse, som ikke var udløst af en skade.

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet før du tager Entacapone Orion:

- 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/omsorgsperson bemærker, at du udvikler en stærk trang til handlinger, som er usædvanlige 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 adfærd kaldes sygelige vane- og impulshandlinger og kan omfatte sygelig spilletrang, overdreven spisning eller brug af penge, unormal stor sexlyst eller hyppigere seksuelle tanker og følelser. Der kan være behov for, at din læge ændrer din behandling.

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

Når du starter med at tage Entacapone Orion, 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 Entacapone Orion 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 Entacapone Orion og andre lægemidler til behandling af Parkinsons sygdom.

Samtidig brug af Entacapone Orion 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 Entacapone Orion:**

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, metyldopa, apomorphin
- lægemidler mod depression, herunder desipramin, maprotilin, venlafaxin, paroxetin
- warfarin (blodfortyndende medicin)
- jerntilskud. Entacapone Orion kan gøre det sværere at optage jern. Du må derfor ikke tage Entacapone Orion 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 Entacapone Orion 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**

Entacapone Orion 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.

Entacapone Orion taget sammen med levodopa kan endvidere gøre dig meget søvngig 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.

#### **Entacapone Orion indeholder sojalecithin og natrium**

Entacapone Orion 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 Entacapone Orion

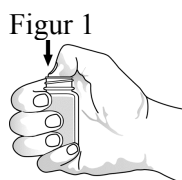
Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

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

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 Entacapone Orion til patienter under 18 år. Brug af Entacapone Orion frarådes derfor til børn eller unge.

#### Hvis du har taget for mange Entacapone Orion

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

#### Hvis du har glemt at tage Entacapone Orion

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

Du må kun ophøre med at tage Entacapone Orion, 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 Entacapone Orion 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 Entacapone Orion, 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 Entacapone Orion, 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 Entacapone Orion 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:

- Entacapone Orion 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 (rabdomyolyse), som medfører muskelsmerter, -ømhed og -svaghed, og som kan give nyreproblemer.

Du kan opleve følgende bivirkninger:

- Manglende evne til at modstå trangen til at udføre handlinger, som kan være skadelige, som f. eks.:
  - 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 tvangsspisning (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 tale med dig om, hvordan du kan 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

#### Entacapone Orion 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

Entacapone Orion 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 Corporation  
Tel: +358 10 4261

**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  
Tel: + 358 10 4261

**Österreich**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**España**

Orion Corporation  
Tel.: +358 10 4261

**Polska**

Orion Corporation  
Tel.: +358 10 4261

**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 Corporation  
Tel: +358 10 4261

**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

**Κύπρος**

Orion Corporation  
Τηλ: +358 10 4261

**Latvija**

Orion Corporation  
Orion Pharma pārstāvniecība  
Tel: +371 20028332

**Suomi/Finland**

Orion Corporation  
Puh./Tel: +358 10 4261

**Sverige**

Orion Pharma AB  
Tel: +46 8 623 6440

**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>.