

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Comtan 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg entakapooni.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga tablett sisaldab 1,82 mg sahharoosi ja abiainetes koostises 7,3 mg naatriumi.

Abiainetes täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Õhukese polümeerikattega tablett

Pruunikasoranž ovaalne kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on graveeritud "Comtan".

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Entakapoon on näidustatud täiendava ravimina kombinatsioonis levodopa/benserasiidi või levodopa/karbidopaga Parkinsoni tõve korral täiskasvanutel, eriti toimetõpu fenomeniga fluktuatsioonidega patsientidel, kui haigus ei allu nendele kombinatsioonidele.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Entakapooni tohib kasutada ainult kombinatsioonis levodopa/benserasiidi või levodopa/karbidopaga. Nende levodopa kombinatsioonravimite kohta käivad juhised kehtivad ka kasutamisel kombinatsioonis entakapooniga.

#### Annustamine

Üks 200 mg tablett võetakse koos iga levodopa/dopa dekarboksülaasi inhibiitori annusega. Maksimaalne soovitatav annus on 200 mg kümme korda päevas, st 2000 mg entakapooni.

Entakapoon tõstab levodopa efektiivsust. Seega, et vähendada levodopa poolt põhjustatud dopamiinergiliste kõrvaltoimete reaktsioone nt düskineesiaid, iiveldust, oksendamist ja hallutsinatsioone, tuleb sageli reguleerida levodopa annust esimestel päevadel või nädalatel pärast entakapoonravi alustamist. Levodopa igapäevast annust võib vähendada umbes 10...30% suurendades annustevahelisi intervalle ja/või vähendades levodopa kogust igas annuses vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile.

Entakapoonravi lõpetamisel on vajalik reguleerida teiste parkinsonismivastaste ravimite, eriti levodopa, annuseid, et tagada piisavat parkinsonismi sümptomite kontrolli all hoidmist.

Entakapoon suurendab levodopa biosaadavust standardsetest levodopa/benserasiidi preparaatidest veidi (5...10%) rohkem kui standardsetest levodopa/karbidopaga preparaatidest. Seetõttu võivad standardseid levodopa/benserasiidi preparaate kasutavad patsiendid vajada suuremat levodopa annuse vähendamist entakapoonravi alustamisel.

### *Neerukahjustus*

Neerupuudulikkus ei mõjuta entakapooni farmakokineetikat ning puudub vajadus annuse muutmiseks. Siiski tuleb dialüüsi saavatel patsientidel kaaluda pikemaid manustamisintervalle (vt lõik 5.2).

### *Maksakahjustus*

Vt lõik 4.3.

### *Eakad (≥65-aastased)*

Eakatel pole vaja entakapooni annust muuta.

### *Lapsed*

Comtan'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Entakapooni manustatakse suu kaudu ja samaaegselt iga levodopa/karbidopa või levodopa/benserasiidi annusega.

Entakapooni võib manustada kas koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Maksapuudulikkus.
- Feokromotsütoom.
- Samaaegne entakapooni ja mitteselektiivsete monoamiini oksüdaasi (MAO-A ja MAO-B) inhibiitorite (nt fenelisiin, tranüültsüpromiin).
- Samaaegne selektiivse MAO-A inhibiitori ja selektiivse MAO-B inhibiitori ning entakapooni kasutamine (vt lõik 4.5).
- Eelnev maligne neuroleptiline sündroom (MNS) ja/või traumaatiline rabdomüolüüs anamneesis.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Parkinsoni tõve patsientidel on harva täheldatud raskete düskineesiate või maliigse neuroleptilise sündroomi (MNS) järgset rabdomüolüüsi.

MNS-i, mis hõlmab ka rabdomüolüüsi ja hüpertermiat, iseloomustavad motoorsed sümptomid (rigiidsus, müokloonus, treemor), vaimse seisundi muutused (nt erutus, segasus, kooma), hüpertermia, autonoomse närvisüsteemi düsfunktsioon (tahhükardia, labiilne vererõhk) ja seerumi kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine. Individuaalsetel juhtudel võivad esineda vaid mõned neist sümptomitest ja/või leidudest.

MNS-i ega rabdomüolüüsi seost entakapoonraviga pole leitud kontrollitud uuringutes, kus entakapoonravi lõpetati järsku. Turustamisjärgselt on teatatud üksikutest MNS sümptomitega juhtudest, eriti seoses entakapooni ja teiste samaaegsete dopamiinergiliste ravimpreparaatidega ravi järsu vähendamise või lõpetamisega. Vajadusel tuleb entakapoon- ja teiste dopamiinergiliste ravimitega ravi lõpetada aeglaselt ning kui esinevad vastavad tunnused ja/või sümptomid hoolimata aeglasest ravi lõpetamisest entakapooniga, võib olla vajalik levodopa annuse suurendamine.

Südame isheemiatõvega patsientidele tuleb entakapooni ordineerida ettevaatusega.

Oma toimemehhanismi tõttu võib entakapoon sekkuda katehhoolrühma sisaldavate ravimite metabolismi ning tugevdada nende toimet. Seetõttu tuleb entakapooni manustada ettevaatlikult patsientidele, keda ravitakse ravimitega, mida metaboliseerib katehhool-O-metüültransferaas (COMT),

nt rimiterool, isoprenaliin, adrenaliin, noradrenaliin, dopamiin, dobutamiin, alfa-metüüldopa ja apomorfiin (vt ka lõik 4.5).

Entakapooni antakse alati täiendavalt levodopa ravile. Seetõttu tuleb entakapoonravi korral alati arvestada levodopa ravi korral kehtivaid ettevaatusabinõusid. Entakapoon tõstab levodopa biosaadavust standardsetest levodopa/benserasiidi preparaatidest 5...10% rohkem, kui standardsetest levodopa/karbidopa preparaatidest. Vastavalt võivad soovimatud dopamiinergilised reaktsioonid olla sagedasemad, kui entakapoon lisatakse levodopa/benserasiidravile (vt ka lõik 4.8). Levodopaga seotud dopamiinergiliste kõrvaltoimete reaktsioonide vähendamiseks on sageli vajalik levodopa annuse vähendamine esimeste päevade või nädalate jooksul pärast entakapoonravi alustamist vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Entakapoon võib süvendada levodopa poolt põhjustatud ortostaatilist hüpotensiooni. Entakapooni tuleb manustada ettevaatlikult patsientidele, kes kasutavad teisi ravimeid, mis võivad põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni.

Kliinilistes uuringutes täheldati soovimatuid dopamiinergilisi kõrvaltoimeid, nt düskineesiaid, sagedamini patsientidel, keda raviti entakapooni ja dopamiini agonisti (nagu bromokrüptiin), selegiliini või amantadiiniga, võrreldes patsientidega, kes koos taolise kombinatsiooniga said platseebot. Entakapoonravi alustamisel võib olla vajalik korrigeerida teiste parkinsonismivastaste ravimpreparaatide annuseid.

Parkinsoni tõvega patsientidel on entakapooni manustamisel koos levodopaga tekkinud somnolentsus ja äkilise uinumise episoodid. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik ka autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel (vt lõik 4.7).

Diarröaga haigetel on soovitatav jälgida kehakaalu, et ära hoida potentsiaalset suurt kaalukaotust. Entakapooni kasutamisel tekkiv pikaajaline või püsiv kõhulahtisus võib olla koliidi sümptom. Pikaajalise ja püsiva kõhulahtisuse ilmnemisel tuleb ravi selle ravimpreparaadiga lõpetada ning kaalutleda uuringute ja sobiva ravi vajalikkust.

Patsiente tuleb regulaarselt jälgida impulsikontrolli häirete tekke suhtes. Patsiendid ja hooldajad peavad olema teadlikud sellest, et dopamiini agonistide ja/või teiste dopamiinergiliste ravimite (nt Comtan<sup>®</sup>) kasutamisel koos levodopaga võivad tekkida impulsikontrolli häirete käitumuslikud sümptomid, sh patoloogiline hasartmängurlus, libiido tõus, hüperseksuaalsus, kompulsiiivne kulutamine või ostmine, liigsöömissööstud ja kompulsiiivne söömine. Selliste sümptomite tekkimisel on soovitatav raviplaani üle vaadata.

Haigetel, kellel on kujunenud suhteliselt lühikese ajaga progressiivne anoreksia, asteenia ja kaalu langus, peaks tegema üldise meditsiinilise läbivaatuse, kaasaarvatud maksafunktsiooni hindamise.

Comtan tabletid sisaldavad sahharoosi. Päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoos malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltas puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab 7,3 mg naatriumi ühes tablettis. Maksimaalne soovitatav ööpäevane kogus (10 tabletti) sisaldab 73 mg naatriumi, mis on võrdne 4%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Soovitatud ravirežiimi kasutamisel pole leitud entakapooni koostoimet karbidopaga. Farmakokineetilist koostoimet benserasiidiga pole uuritud.

Üheannuselistes uuringutes tervetel vabatahtlikel ei leitud koostoimeid entakapooni ja imipramiini või entakapooni ja moklobemiidi vahel. Samuti ei leitud entakapooni ja selegiliini vahelisi koostoimeid korduvate annustega uuringutel parkinsonismipatsientidel. Siiski on siiani piiratud entakapooni kasutamise kliiniline kogemus koos paljude ravimpreparaatidega, kaasa arvatud MAO-A inhibiitorid,

tritsüklilised antidepressandid, noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid nagu desipramiin, maprotiilin ja venlafaksiin ning ravimid, mida metaboliseeritakse COMT poolt (nt katehhoolamiinid: rimiterool, isoprenaliin, adrenaliin, noradrenaliin, dopamiin, dobutamiin, alfa-metüüldopa, apomorfiin ja paroksetiin) Nimetatud ravimite kombineeritud kasutamisel koos entakapooniga tuleks olla ettevaatlik (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Entakapooni võib kasutada koos selegiliiniga (selektiivne MAO-B inhibiitor), kuid selegiliini annus ei tohi ületada 10 mg ööpäevas.

Entakapoon võib moodustada rauaga seedetraktis kelaate. Entakapooni ja rauapreparaate tuleb manustada vähemalt 2...3-tunnise intervalliga (vt lõik 4.8).

Entakapoon seostub inimese albumiiniga II asendis, mis seob ka mitmeid teisi ravimeid nagu diasepaam ja ibuprofeen. Kliinilisi koostoime uuringuid diasepaami ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimpreparaatidega pole läbi viidud. *In vitro* uuringute põhjal ei ole ravimite terapeutiliste annuste kasutamisel põhjust eeldada olulist asendamist.

Kuna *in vitro* uuringutes esines entakapoonil afiinsus tsütokroom P450 2C9 suhtes (vt lõik 5.2), on võimalik, et entakapoon mõjutab nende ravimpreparaatide kontsentratsioone, mis metaboliseeruvad mainitud isoensüümi abil, nagu S- varfariin. Tervetel vabatahtlikel tehtud, koostoimet käsitlevas uuringus ei mõjutanud entakapoon sellest hoolimata S-varfariini kontsentratsiooni vereplasmas, samas R-varfariini AUC oli keskmiselt 18% kõrgem [CI<sub>90</sub> 11...26%]. INR-tase tõusis keskmiselt 13% [CI<sub>90</sub> 6...19%]. Seetõttu soovitatakse kontrollida varfariini saavate haigete INR-taset entakapoonravi alustades.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Loomkatsetes, kus kasutati entakapooni annustes, mis märkimisväärselt ületasid raviannuseid, ei leitud teratogeenset või primaarset fetotoksilist toimet. Kuna puudub kogemus rasedate naistega, ei tohi entakapooni raseduse ajal kasutada.

##### Imetamine

Loomkatsetes eritus entakapoon rinnapiima. Entakapooni ohutus imikutel on teadmata. Entakapoonravi ajal ei tohi naised imetada.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Comtan koos levodopaga mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Entakapoon võib koos levodopaga põhjustada peeringlust ja sümptomaatilist ortostatismi. Seepärast tuleb autojuhtimisel või masinatega töötamisel olla ettevaatlik.

Entakapoonravi koos levodopaga saavatel patsientidel, kellel tekib unisus ja/või äkilise uinumise episood, tuleb keelata autojuhtimine ja tegevused, kus nõrgenenud valvsus võib asetada neid või teisi raske vigastuse või surmaohtu olukorda (nt masinate käsitlemine), kuni sellised korduvad episoodid on lahendatud (vt ka lõik 4.4).

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofili kokkuvõte

Entakapooni kõige sagedasemad kõrvaltoimed on seotud dopamiinergilise aktiivsuse tõusuga ja esinevad kõige sagedamini ravi alguses. Levodopa annuse vähendamine vähendab nende reaktsioonide raskust ja esinemissagedust. Teised põhilised kõrvaltoimed on gastrointestinaalsed sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalud, kõhukinnisus ja diarröa. Uriin võib värvuda

punakas-pruuniks entakapooni toimel, kuid see on ohutu nähtus.

Tavaliselt on entakapooni poolt põhjustatud kõrvaltoimed kerged või mõõdukad. Kliinilistes uuringutes kõige sagedasemateks reaktsioonideks, mis viisid entakapoon-ravi katkestamisele, olid seedetrakti sümptomid (nt diarröa, 2,5%) ja tõusnud dopamiinergilised levodopa kõrvaltoimed (nt düskineesiad, 1,7%).

Kliiniliste uuringute ühendandmeil, mis hõlmasid 406 entakapooni saanud patsienti ja 296 platseebot saanud patsienti esinesid tunduvalt sagedamini entakapooni kui platseebo korral düskineesiad (27%), iiveldus (11%), kõhulahtisus (8%), kõhuvalu (7%) ja suukuivus (4,2%).

Mõned kõrvaltoimed nagu düskineesiad, iiveldus ja kõhuvalu võivad sagedamini esineda entakapooni suurte annuste (1400 kuni 2000 mg päevas) korral kui väikeste annuste korral.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud ravimi kõrvaltoimed, mis on kogutud nii entakapooni kliinilistest uuringutest kui ka turustamisjärgselt.

**Tabel 1\* Kõrvaltoimed**

<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Sage: Väga harv:	Unetus, hallutsinatsioonid, segasustunne, paroniiria Agiteeritus
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Väga sage: Sage:	Düskineesia Parkinsonismi süvenemine, pearinglus, düstoonia, hüperkineesia
<b>Südame häired**</b>	Sage: Aeg-ajalt:	Südame isheemiatõve ilmingud, välja arvatud müokardiinfarkt (nt rinnaangiin) Müokardiinfarkt
<b>Seedetrakti häired</b>	Väga sage: Sage: Väga harv: Teadmata:	Iiveldus Kõhulahtisus, kõhuvalu, suukuivus, kõhukinnisus, oksendamine Anoreksia Koliit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Harv: Teadmata:	Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides Hepatiit koos peamiselt kolestaatiliste nähtudega (vt lõik 4.4)
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Harv: Väga harv: Teadmata:	Erütematoosne või makulopapuloosne lööve Urtikaaria Naha, juuste, habeme ja küünte värvi muutused
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	Väga sage:	Uriini värvuse muutus

## Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage:	Väsimus, suurenenud higistamine, kukkumine
Väga harv:	Kehakaalu langus

- \* Kõrvaltoimed on klassifitseeritud sageduse alusel, kõige sagedasem esimesena, kasutades järgmist klassifikatsiooni: Väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel, kuni on olemas andmebaas kliinilistest uuringutest või epidemioloogilistest uuringutest).
- \*\* Müokardiinfarkti ja teiste südame isheemiatõve ilmingute esinemissageduse andmed (vastavalt 0,43% ja 1,54%) on saadud analüüsides 13 topeltpimedat uuringut, millest võttis osa 2082 patsienti, kellel entakapooni kasutamisel esines annuse lõpu motoorseid kõikumisi.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Entakapoon koos levodopaga on põhjustanud päevast unisust ja äkilisi uinumise episoode.

Impulsi kontrolli häired: dopamiini agonistide ja/või teiste dopamiinergiliste ravimite (nt Comtan'i) kasutamisel koos levodopaga võivad tekkida patoloogiline hasartmängurlus, libiido tõus, hüperseksuaalsus, kompulsivne kulutamine või ostmine, liigsöömissööstud ja kompulsivne söömine (vt lõik 4.4).

On teatatud üksikutest MNS-i juhtudest, mis on järgnenud järsule entakapooni ja muu dopamiinergiliste ravi vähendamisele või lõpetamisele.

On teatatud ka üksikutest rabdomüolüüsi juhtudest.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Turustamisjärgsed andmed sisaldavad üksikuid üleannustamise juhtumeid, kus teatatud suurim entakapooni annus oli 16 000 mg. Nende üleannustamise juhtude puhul olid ägedateks sümptomiteks segasus, vähenenud aktiivsus, somnolentsus, hüpotoonia, naha värvuse muutus ja urtikaaria. Ägeda üleannustamise ravi on sümptomaatiline.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised dopamiinergilised ained, ATC-kood: N04BX02.

Entakapoon kuulub uude ravimite klassi, katehhool-O-metüültransferaasi (COMT) inhibiitorite hulka. Ta on pöörduva toimega spetsiifiline ja peamiselt perifeerselt toimiv COMT inhibiitor, mis on ette nähtud manustamiseks koos levodopa preparaatidega. Pärssides COMT ensüümi, langetab entakapoon levodopa metaboolset muundumist 3-O-metüüldopaks (3-OMD). See põhjustab kõrgema levodopa AUC. Suureneb ajukoole kättesaadava levodopa kogus. Entakapoon pikendab sel moel kliinilist vastust levodopale.

Entakapoon inhibeerib COMT ensüümi peamiselt perifeersetes kudedes. COMT inhibeerimine punastes verelibledes järgneb koheselt entakapooni plasmakontsentratsioonile, mis näitab selgelt COMT inhibeerimise pöörduvat iseloomu.

## Kliinilised uuringud

Entakapooni või platseebot manustati koos levodopa/dopa dekarboksülaasi inhibiitori iga annusega kahes III faasi topeltpimedas uuringus kokku 376 patsiendile, kellel esinesid Parkinsoni tõbi ja toimetõpu fenomeniga fluktuatsioonid. Tulemused on toodud Tabelis 2. I uuringus mõõdeti ON-aega (tundides) patsientide päevikutest ja II uuringus mõõdeti igapäevase ON-aja suhet.

**Tabel 2. Igapäevane ON-aeg (Keskmine ±SD)**

<b>Uuring I: Ööpäevane On-aeg (tundides)</b>			
	<b>Entakapoon (n=85)</b>	<b>Platseebo (n=86)</b>	<b>Erinevus</b>
<b>Esialgne</b>	9,3±2,2	9,2±2,5	
<b>Nädal 8...24</b>	10,7±2,2	9,4±2,6	1 t 20 min (8,3%) CI <sub>95%</sub> 45 min, 1 t 56 min
<b>Uuring II: Igapäevane On-aeg proportsionaalselt (%)</b>			
	<b>Entakapoon (n=103)</b>	<b>Platseebo (n=102)</b>	<b>Erinevus</b>
<b>Esialgne</b>	60,0±15,2	60,8±14,0	
<b>Nädal 8...24</b>	66,8±14,5	62,8±16,80	4,5% (0 t 35 min) CI <sub>95%</sub> 0,93%, 7,97%

Vastavalt esinesid vähenemised ka OFF-ajas.

Protsentuaalne muutus algsest OFF-ajast oli –24% entakapooni rühmas ja 0% platseebo rühmas I uuringus. Vastavad arvud II uuringus olid –18% ja –5%.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Toimeaine üldine iseloomustus

#### *Imendumine*

Entakapooni imendumises esinevad suured intra- ja interindividuaalsed erinevused.

Maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) saavutatakse tavaliselt üks tund pärast entakapooni 200 mg tableti suukaudset manustamist. Ravimi toimeaine allub ulatuslikule esmase maksapassaaži metabolismile. Pärast suukaudset manustamist on entakapooni biosaadavus umbes 35%. Toit ei mõjuta märkimisväärselt entakapooni imendumist.

#### *Jaotumine*

Pärast seedetraktist imendumist jaotub entakapoon kiiresti perifeersetesse kudedesse jaotusruumalaga 20 liitrit püsiolekus ( $V_{dss}$ ). Umbes 92% annusest elimineerub B-faasi ajal lühikese eliminatsiooni poolväärtusajaga 30 minutit. Entakapooni kogukliirens on umbes 800 ml/min.

Entakapoon seostub ulatuslikult plasmavalkudega. Inimese plasmas on terapeutiliste annuste piirides vaba fraktsioon umbes 2,0%. Terapeutilistes kontsentratsioonides ei tõrju entakapoon välja teisi ulatuslikult seostuvaid toimeaineid (nt varfariin, salitsüülhape, fenüülbutasoon või diasepaam), samuti ei tõrju teda välja ükski nimetatud toimeainetest terapeutilistes või suuremates kontsentratsioonides.

#### *Biotransformatsioon*

Väike kogus entakapoonist, (*E*)-isomeer, muutub (*Z*)-isomeeriks. (*E*)-isomeer moodustab 95% entakapooni AUC-st. (*Z*)-isomeer ja teiste metaboliitide jäljed moodustavad ülejäänud 5%.

Andmed *in vitro* uuringutest, milles kasutati inimese maksa mikrosomaalseid preparaate, näitavad, et entakapoon inhibeerib tsütokroom P450 2C9 ( $IC_{50} \sim 4 \mu M$ ). Entakapoon näitas vähest või mitte mingit pärssivat toimet teistele P450 tüübi isoensüümidele (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ja CYP2C19) (vt lõik 4.5).



### *Eritumine*

Entakapooni eliminatsioon toimub peamiselt mitterenaalsete metaboolsete teede kaudu. Arvatakse, et umbes 80...90% annusest eritub roojaga, kuigi see pole inimese puhul kinnitatud. Umbes 10...20% eritub uriiniga. Uriini eritub muutumatu entakapoon ainult jälgedena. Enamus (95%) uriiniga erituvast ravimist on konjugeeritud glükuroonhappega. Uriinis leiduvatest metaboliitidest on ainult umbes 1% moodustunud oksüdeerumise teel.

### Omadused patsientidel

Entakapooni farmakokineetilised omadused on sarnased nii noortel inimestel kui eakatel inimestel. Ravimi metabolism on aeglustunud kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh klass A ja B), mis viib entakapooni plasmakontsentratsiooni tõusule nii imendumis- kui eliminatsioonifaasis (vt lõik 4.3). Neerupuudulikkus ei mõjuta entakapooni farmakokineetikat. Siiski võib dialüüsi saavatel patsientidel kaaluda pikemat manustamisintervalli.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutel täheldati aneemiat, mis on arvatavasti põhjustatud entakapooni poolt kelaatide moodustumise tõttu rauaga. Mis puudutab reproduktsioonitoksilisust, siis küülikutel täheldati terapeutiliste annuste korral vähenenud loote kaalu ja veidi aeglustunud luude arengut.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos  
Mannitool  
Naatriumkroskarmelloos  
Hüdrogeenitud taimeõli  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Hüpromelloos  
Polüsorbaat 80  
Glütserool 85%  
Sahharoos  
Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)  
Titaandioksiid (E171)  
Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valged kõrge tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid valgete polüpropüleenist (PP) turvakorkidega, mis sisaldavad 30, 60 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Soome

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/98/081/005-007

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. september 1998

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03. september 2008

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
FI-24100 Salo  
Soome

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP/PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Comtan 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
entakapoon

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

1 tablett sisaldab 200 mg entakapooni.

**3. ABIAINED**

Sisaldab sahharoosi ja naatriumi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA  
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

**Karp**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Soome

**Silt**

Orion Corporation

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/98/081/005	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/98/081/006	100 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/98/081/007	60 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Comtan 200 mg [ainult karp]

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

[ainult karp]

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

[ainult karp]

PC {number}  
SN {number}  
<NN {number}>



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Comtan 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid entakapoon

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Comtan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Comtan'i võtmist
3. Kuidas Comtan'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Comtan'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Comtan ja milleks seda kasutatakse

Comtan tabletid sisaldavad entakapooni ja neid kasutatakse koos levodopaga Parkinsoni haiguse raviks. Comtan aitab kaasa levodopa mõjule Parkinsoni tõve sümptomite leevendamisel. Ilma levodopata puudub Comtan'il Parkinsoni tõve sümptomeid leevendav toime.

#### 2. Mida on vaja teada enne Comtan'i võtmist

##### Comtan'i ei tohi võtta

- kui olete entakapooni või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on neerupealise kasvaja (tuntud kui feokromotsütoom; see võib suurendada vererõhu raskekujulise tõusu riski);
- kui te kasutate teatud antidepressante (pidage nõu oma arstiga või apteekriga, kas teile määratud antidepressiivse ravimiga samal ajal võib manustada Comtan'i);
- kui teil on maksahaigus;
- kui teil on olnud harvaesinev reaktsioon antipsühhootilistele ravimitele, mida kutsutakse maliigseks neuroleptiliseks sündroomiks (MNS). MNS-le tüüpilisi kõrvaltoimeid vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“;
- kui olete põdenud harvaesinevat lihaskahjustuse vormi, mida kutsutakse rabdomüolüüsiks, kusjuures kahjustust ei põhjustanud vigastused.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Comtan'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on kunagi olnud südamerabandus või muid südamehaigusi;
- kui kasutate ravimit, mis võib põhjustada peapööritust või -ringlust (madalat vererõhku), kui tõusete toolilt või voodist;
- kui teil on pikaajaline kõhulahtisus, konsulteerige oma arstiga, kuna see võib olla jämesoole põletiku tunnus;
- kui teil esineb kõhulahtisus, soovitatavalt jälgige oma kehakaalu, et ära hoida võimalikku suurt kaalulangust;
- kui teil on järjest vähenev söögiisu (nõrkus, kurnatus) ja kaalukaotus suhteliselt lühikese ajaga, peaks läbi viima meditsiinilise järelevaatuse koos maksafunktsiooni uuringutega.

Rääkige oma arstile, kui te märkate või teie perekond/hooldaja märkab, et teil on tekkinud tung või kihk käituda teile ebatavalisel viisil või te ei suuda vastu panna tungile, kihule või kiusatusele teha teatud asju, mis võivad kahjustada teid või teisi. Sellist käitumist nimetatakse impulsikontrolli häireteks ja need võivad hõlmata hasartmängusõltuvust, ülemäärast söömist või kulutamist, ebanormaalselt suurt suguiha või valdavaid seksuaalseid mõtteid või tundeid. Arstil võib olla vaja teie raviplaan üle vaadata.

Kuna Comtan tablette võetakse koos teiste levodopa ravimitega, siis palun lugege hoolikalt nende ravimite infolehti.

Teiste Parkinsoni tõve raviks kasutatavate ravimite annuseid peab kohandama, kui alustatakse Comtan'i võtmist. Järgige oma arsti poolt antud juhiseid.

Neuroleptiline maliigne sündroom (MNS) on tõsine, kuid harvaesinev reaktsioon teatud ravimitele; sündroom võib esineda eriti siis, kui ravi Comtan'i ja teiste Parkinsoni tõve ravimisel kasutatavate ravimpreparaatidega lõpetatakse või vähendatakse järsult. MNS-ile tüüpilisi sümptomeid vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“. Võimalik, et arst soovib teil ravi Comtan'i ja teiste Parkinsoni tõve ravimisel kasutatavate ravimitega lõpetada aeglaselt.

Comtan'i manustamine koos levodopaga võib põhjustada unisust ja võib vahel põhjustada äkilisi uinumise perioode. Kui see juhtub, ei tohi te juhtida autot või kasutada tööriistu või masinaid (vt lõik „Autojuhtimine ja masinatega töötamine“).

#### **Muud ravimid ja Comtan**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Rääkige kindlasti oma arstiga, kui võtate ükskõik millist alltoodud ravimist:

- rimiterool, isoprenaliin, adrenaliin, noradrenaliin, dopamiin, dobutamiin, alfametüüldopa, apomorfiin;
- antidepressandid, sh desipramiin, maprotiliin, venlafaksiin, paroksetiin;
- varfariin, mida kasutatakse vere vedeldamiseks;
- rauapreparaadid. Comtan võib raskendada raua seedimist. Sellepärast ärge kasutage Comtan'i samaaegselt rauapreparaatidega. Pärast ühe ravimi võtmist oodake vähemalt 2 kuni 3 tundi, enne kui võtate teist ravimit.

#### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Ärge kasutage Comtan'i raseduse või imetamise ajal.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Comtan'i ja levodopa kombinatsioonravi võib langetada teie vererõhku, mis võib põhjustada uimasust ja pearinglust. Olge eriti tähelepanelik, kui juhite autot või kui kasutate tööriistu ja masinaid.

Comtan'i kasutamine koos levodopaga võib muuta teid väga uniseks või põhjustada vahel äkilisi uinumise episoode.

Nende kõrvalnähtude ilmnemisel ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

#### **Comtan sisaldab sahharoosi ja naatriumi**

Comtan tabletid sisaldavad suhkrut, mida kutsutakse sahharoosiks. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab 7,3 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes tablettis. Maksimaalne ööpäevane annus (10 tabletti) sisaldab 73 mg naatriumi. See on võrdne 4%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

### 3. Kuidas Comtan'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

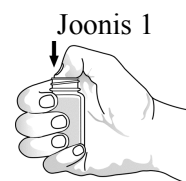
Comtan'i kasutatakse koos levodopat sisaldavate ravimitega (tavaliselt koos levodopa/karbidopa või levodopa/benserasiidi ravimitega). Samal ajal võite kasutada ka teisi Parkinsoni tõve raviks kasutatavaid ravimeid.

Soovitav annus on üks 200 mg tablett koos iga levodopa annusega. Maksimaalne soovitatav annus on 10 tabletti päevas, st 2000 mg Comtan'i.

Kui teile tehakse neerupuudulikkuse tõttu dialüüsi protseduure, võib teie arst teile soovitada pikendada annuste vahelist aega.

Purgi esmakordne avamine:

Eemaldage kork ja seejärel vajutage pöidlaga purgisuu katile, kuni see puruneb. Vt joonis 1.



#### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Kogemused alla 18-aastaste vanuste patsientide ravimisest Comtan'iga ei ole ulatuslikud. Seetõttu ei saa soovitada Comtan'i kasutamist laste või noorukite puhul.

#### **Kui te võtate Comtan'i rohkem, kui ette nähtud**

Juhul kui olete võtnud ettenähtust suurema annuse, konsulteerige koheselt oma arsti, apteekri või lähima haigla.

#### **Kui te unustate Comtan'i võtta**

Kui olete unustanud koos levodopa annusega võtta Comtan'i tabletti, peate te võtma järgmise Comtan'i tableti koos järgmise levodopa annusega.

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

#### **Kui te lõpetate Comtan'i võtmise**

Ärge lõpetage Comtan-ravi enne, kui arst teile seda ütleb.

Ravi lõpetamisel on võimalik, et arstil tuleb muuta mõnede teiste teie Parkinsoni tõve ravimite annust. Comtan'i ja teiste Parkinsoni tõve ravimisel kasutatavate ravimite järsk lõpetamine võib põhjustada soovimatuid kõrvaltoimeid. Vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Comtan'i poolt põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või keskmise raskusega.

Tihti on mõned kõrvaltoimed põhjustatud levodopa ravi tugevnenud toime poolt ja ilmnevad kõige sagedamini ravi algfaasis. Juhul kui kogete sellist mõju Comtan-ravi alguses, võtke ühendust oma arstiga, kes vajadusel teie levodopa annust korrigeerib.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st):

- tahtmatud liigutused koos tahtlike liigutuste sooritamise raskusega (düskineesiad),
- halb enesetunne (iiveldus);

- kahjutu uriini värvuse muutus punakas-pruuniks.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10st):

- liialdatud tahtmatud liigutused (hüperkineesiad), Parkinsoni tõve sümptomite halvenemine, pika kestvusega lihaskrambid (düstoonia);
- iiveldus (oksendamise), kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhukinnisus, suukuivus;
- peeringlus, väsimus, suurenenud higistamine, kukkumine;
- hallutsinatsioonid (asjade nägemine/kuulmine/tundmine/haistmine, mida tegelikult ei ole), unetus, eredad unenäod, segasus;
- südame- või arteriaalsete haiguste ilmingud (nt valu rinnus).

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100st):

- südameinfarkt.

Harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000st):

- lööbed;
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testides.

Väga harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 10 000st):

- agiteeritus;
- langenud söögiisu, kaalulangus;
- lööve.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- jämesoole põletik (koliit), maksapõletik (hepatiit) koos naha ja silmavalgete kollasusega;
- naha, juuste, habeme ja küünte värvuse muutus.

Kui Comtan'i antakse suuremates annustes:

Annuste juures 1400 kuni 2000 mg päevas on sagedasemad alljärgnevad kõrvalnähud:

- tahtmatud liigutused;
- iiveldus;
- kõhuvalu.

Teised võimalikud olulised kõrvalnähud on:

- Kui võtate Comtan'i koos levodopaga, võib see vahel harva teha teid päeval väga uniseks ja te võite äkki magama jääda;
- Neuroleptiline maliigne sündroom MNS on harvaesinev tõsine reaktsioon ravimitele, mida kasutatakse närvisüsteemi häirete raviks. Seda iseloomustavad jäikus, lihastõmbused, värinad, agiteeritus, segasusseisund, kooma, kõrge kehatemperatuur, tõusnud südame löögisagedus ja ebastabiilne vererõhk;
- Harv tõsine lihaste kahjustus (rabdomüolüüs), mis tekitab lihaste valu, valulikkust ja nõrkust ning võib põhjustada neeruprobleeme.

Teil võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed:

- suutmatus vastu panna tungile teha midagi, mis võib olla kahjulik, sealhulgas:
  - tugev tung mängida üleliia hasartmänge vaatamata tõsistele isiklikele või perekondlikele tagajärgedele.
  - muutunud või suurenenud seksuaalhuvi ja käitumine, mis valmistab muret teile või teistele, näiteks suurenenud suguiha.
  - kontrollimatu ülemäärane ostlemine või kulutamine.
  - liigsöömissööstud (suurte toidukoguste söömine lühikese aja jooksul) või kompulsiiivne söömine (toidu söömine tavalisest suuremates kogustes ja rohkem kui on vaja nälja kustutamiseks).

Rääkige oma arstile, kui teil esineb sellist käitumist; teiega arutatakse võimalusi sümptomite

ohjamiseks või vähendamiseks.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas Comtan'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja purgi sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Comtan sisaldab**

- Toimeaine on entakapoon. Iga tablett sisaldab 200 mg entakapooni.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, mannitool, naatriumkroskarmelloos, hüdrogeenitud taimeõli, magneesiumstearaat.
- Tableti kate sisaldab hüpromelloosi, polüsorbaat 80, 85% glütserooli, sahharoosi, kollast raudoksiidi (E172), punast raudoksiidi (E172), titaandioksiidi (E171) ja magneesiumstearaati.

#### **Kuidas Comtan välja näeb ja pakendi sisu**

Comtan 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunikas-oranžid ovaalsed tabletid, mille ühele küljele on graveeritud „Comtan“. Need on pakitud purkidesse.

On kolm erinevat pakendi suurust (pudelid, mis sisaldavad 30, 60 või 100 tabletti). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **Müügiloa hoidja**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Soome

#### **Tootja**

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
FI-24100 Salo  
Soome

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **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

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

**Danmark**  
Orion Corporation  
Tlf: +358 10 4261

**Deutschland**  
Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Eesti**  
Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Ελλάδα**  
Orion Pharma Hellas M.E.Π.E  
Τηλ: +30 210 980 3355

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

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

**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

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

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

**Malta**  
Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

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

**Norge**  
Orion Corporation  
Tlf: +358 10 4261

**Österreich**  
Orion Pharma GmbH  
Tel: +49 40 899 6890

**Polska**  
Orion Corporation  
Tel.: +358 10 4261

**Portugal**  
Orionfin Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 154 68 20

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.