

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comtan 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg ентакапон (entacapone).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 1,82 mg захароза и 7,3 mg натрий, като съставна част на помощните вещества.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кафяво-оранжева, кръгла, двойно изпъкнала филмирана таблетка с надпис "Comtan", гравирани от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ентакапон е показан като допълнение към стандартните лекарствени продукти, съдържащи леводопа/бензеразид или леводопа/карбидопа, за употреба при възрастни пациенти с болест на Паркинсон и моторните флуктуации при изчерпване на дозата, които не могат да бъдат стабилизирани с тези комбинирани дозови режими.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ентакапон трябва да бъде употребяван само в комбинация с леводопа/бензеразид или леводопа/карбидопа. Лекарствената информация на тези лекарствени продукти, съдържащи леводопа, е приложима и при съвместното им приложение с ентакапон.

Дозировка

Приема се една таблетка от 200 mg с всяка доза леводопа/допа-декарбоксилазен инхибитор. Максималната препоръчителна доза е 200 mg десет пъти дневно, т.е. 2 000 mg ентакапон.

Ентакапон усилва ефектите на леводопа. Следователно, за да се намалят свързаните с леводопа допаминергични нежелани реакции, напр. дискинезия, гадене, повръщане и халюцинации, често е необходимо да се промени дозировката на леводопа в първите дни до седмици след започване на лечението с ентакапон. Дневната доза на леводопа трябва да бъде намалена с около 10-30% чрез увеличаване на дозовите интервали и/или чрез намаляване на количеството на леводопа при всяка доза, според клиничното състояние на пациента.

При прекъсване на лечението с ентакапон е необходимо да се регулира дозировката на останалите антипаркинсонови лекарствени продукти, особено леводопа, за да се постигне задоволително ниво на контрол на симптомите на паркинсонизма.

Ентакапон увеличава в лека степен (5-10%) бионаличността на леводопа от стандартните лекарствени продукти с леводопа/бензеразид, повече отколкото от стандартните лекарства с леводопа/карбидопа. Следователно при пациентите, които приемат стандартни леводопа/бензеразид лекарствени продукти, може да се наложи по-голямо намаляване на дозата на levodopa при започване на лечението с ентакапон.

Бъбречно увреждане

Бъбречната недостатъчност не повлиява фармакокинетиката на ентакапон и не се налага промяна на дозата. Въпреки това, при пациенти на хемодиализно лечение, може да бъде предвидено удължаване на интервалите на дозиране (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Вижте точка 4.3.

Старческа възраст (≥ 65 години)

При пациенти в старческа възраст не се налага промяна на дозировката на ентакапон.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Comtan при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Ентакапон се прилага перорално и едновременно с всяка доза леводопа/бензеразид или леводопа/карбидопа.

Ентакапон може да бъде приеман с или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Чернодробно увреждане.
- Феохромоцитом.
- Едновременна употреба на ентакапон и неселективни инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-A и MAO-B) (напр. фенелзин, транилципромин).
- Едновременна употреба на селективни MAO-A инхибитори плюс селективен MAO-B инхибитор и ентакапон (вж. точка 4.5).
- Анамнеза за малигнен невролептичен синдром (MНС) и/или нетравматична рабдомиолиза.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Рабдомиолиза вследствие на тежка дискинезия или малигнен невролептичен синдром (MНС) е наблюдавана рядко при пациенти с болест на Паркинсон.

MНС, включително рабдомиолиза и хипертермия, се характеризира с моторни симптоми (ригидност, миоклонус, тремор), промени в съзнанието (напр. възбуда, объркване, кома), хипертермия, нарушения на автономната нервна система (тахикардия, нестабилно артериално налягане) и повишени стойности на серумната креатинфосфокиназа. В отделните случаи може да се проявят само някои от тези симптоми и/или признаци.

Липсват съобщения за MНС или рабдомиолиза, свързани с лечение с ентакапон, от контролирани проучвания, при които приемът на ентакапон се преустановява рязко. След пускането на пазара, са докладвани отделни случаи на MНС, особено след рязко намаляване или преустановяване на приема на ентакапон и други едновременно прилагани

допаминергични лекарствени продукти. Когато е необходимо, прекратяването на приема на ентакапон и други допаминергични лекарствени продукти трябва да се извършва постепенно и ако се появят признаци и/или симптоми, въпреки бавното преустановяване на ентакапон, може да се наложи увеличаване на дозата на леводопа.

Ентакапон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с исхемична болест на сърцето.

Поради механизма си на действие ентакапон може да повлияе върху метаболизма на лекарствени продукти, съдържащи катехолова група, и да потенциира действието им. Следователно, ентакапон трябва да се прилага внимателно при пациенти, които се лекуват с лекарствени продукти, метаболизиращи се от ензима катехол-О-метил трансфераза (COMT), напр. риметерол, изопреналин, адреналин, норадреналин, допамин, добутамин, алфа-метилдопа и апоморфин (вж. също точка 4.5).

Ентакапон се прилага винаги като допълнение към лечението с леводопа. Вследствие на това, предпазните мерки, отнасящи се за лечение с леводопа, трябва да бъдат предприемани и при лечението с ентакапон. Ентакапон увеличава бионаличността на леводопа от стандартните леводопа/бензеразид лекарствени продукти 5-10% повече, отколкото от стандартните леводопа/карбидопа лекарствени продукти. Следователно, нежеланите допаминергични реакции може да бъдат по-чести, когато ентакапон се добави към лечението с леводопа/бензеразид (вж. също точка 4.8). За намаляване на свързаните с леводопа допаминергични нежелани реакции, често се налага регулиране на дозата на леводопа в първите няколко дни до седмици след започване на лечение с ентакапон, в съответствие с клиничното състояние на пациента (вж. точки 4.2 и 4.8).

Ентакапон може да влоши индуцираната от леводопа ортостатична хипотония. Ентакапон трябва да се прилага внимателно при пациенти, приемащи други лекарствени продукти, които могат да предизвикат ортостатична хипотония.

В клиничните проучвания, нежеланите допаминергични ефекти, напр. дискинезия, са по-чести при пациенти, които получават ентакапон и допаминови агонисти (като бромокриптин), сележилин или амантадин в сравнение с тези, които получават плацебо в тази комбинация. При започване на лечение с ентакапон може да се наложи промяна на дозите на други антипаркинсонови лекарствени продукти.

Ентакапон в комбинация с леводопа, се свързва със сънливост и епизоди на внезапно заспиване при пациенти с болестта на Паркинсон и поради тази причина, трябва да се вземат предпазни мерки при шофиране или работа с машини (вж. също точка 4.7).

При пациентите, които имат диария, се препоръчва проследяване на теглото с цел да се избегне възможното прекомерно намаляване на телесното тегло. Продължителната или персистираща диария, появила се по време на употребата на ентакапон, може да е признак на колит. В случай на продължителна или персистираща диария приемът на лекарствения продукт трябва да се преустанови и да се проведат необходимите изследвания и лечение.

Пациентите трябва да бъдат редовно проследявани за появата на нарушен контрол над импулсите. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат запознати с поведенческите симптоми на нарушения контрол над импулсите, включващи патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене или пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане, които могат да възникнат при пациентите, лекувани с допаминови агонисти и/или друго допаминергично лечение, като например Comtan в комбинация с леводопа. Препоръчва се преоценка на лечението, при поява на подобни симптоми.

При пациенти, при които за относително кратък период от време настъпва прогресивна анорексия, астения и намаляване на телесното тегло, трябва да се обмисли провеждане на

цялостна медицинска оценка, вкл. оценка на чернодробната функция.

Таблетките Comtan съдържат захароза. Ето защо, пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа 7,3 mg натрий на таблетка. Максималната препоръчителна дневна доза (10 таблетки) съдържа 73 mg натрий, еквивалентен на 4 % от препоръчаната от СЗО максимална дневна доза 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не е наблюдавано взаимодействие на ентакапон с карбидопа в рамките на препоръчаните схеми на дозиране. Фармакокинетичните взаимодействия с бензеразид не са проучвани.

При проучвания с единични дози при здрави доброволци, не са наблюдавани взаимодействия между ентакапон и имипрамин или между ентакапон и моклобемид. Също така, в проучвания с повтарящи се дози при пациенти с паркинсонизъм, не са наблюдавани взаимодействия и между ентакапон и сележилин. Въпреки това, все още е ограничен опитът от клиничната употреба на ентакапон с редица лекарствени продукти, включващи МАО-А инхибитори, трициклически антидепресанти, инхибитори на обратното захващане на норадреналина, като дезипрамин, мапротилин и венлафаксин и лекарствени продукти, които се метаболизират от СОМТ (напр. съединения с катехолова структура: римитерол, изопреналин, адреналин, норадреналин, допамин, добутамин, алфа-метилдопа, апоморфин и пароксетин). Необходимо е вземане на предпазни мерки при едновременната употреба на тези лекарствени продукти с ентакапон (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Ентакапон може да бъде употребяван със селегилин (селективен МАО-В инхибитор), но дневната доза на селегилин не трябва да надвишава 10 mg.

Ентакапон може да образува хелати с желязото в стомашно-чревния тракт. Ентакапон и лекарствени продукти, съдържащи желязо, трябва да бъдат приемани в интервал от поне 2-3 часа между тях (вж. точка 4.8).

Ентакапон се свързва с мястото за свързване II на човешкия албумин, с което се свързват и редица други лекарствени продукти, включително диазепам и ибупрофен. Не са провеждани проучванията за клинични взаимодействия с диазепам и нестероидни противовъзпалителни средства. Според *in vitro* проучванията, не се предвижда значително изместване при терапевтични концентрации на лекарствените продукти.

Поради афинитета си към цитохром Р450 изоензима 2С9 *in vitro* (вж. точка 5.2), е възможно ентакапон потенциално да взаимодейства с лекарствени продукти с метаболизъм, зависим от посочения изоензим, като напр. S-варфарин. Въпреки това, при едно проучване за взаимодействия при здрави доброволци, ентакапон не променя плазмените нива на S-варфарин, докато АUC на R-варфарин се увеличава със средно 18% [CI₉₀ 11-26%]. Стойностите на INR се увеличават със средно 13% [CI₉₀ 6-19%]. Поради тази причина, когато се започва лечение с ентакапон при пациенти, получаващи варфарин, се препоръчва контрол на стойностите на INR.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не са наблюдавани явни тератогенни или първично токсични за плода ефекти в проучвания с животни, при които нивата на експозиция с ентакапон са значително по-високи от терапевтичните нива на експозиция. Тъй като липсва опит с употребата при бременни жени,

ентакапон не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

При проучвания с животни, ентакапон се екскретира в кърмата. Няма данни за безопасността на ентакапон при кърмачета. Жените не трябва да кърмят по време на лечение с ентакапон.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Comtan в комбинация с леводопа повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Възможно е ентакапон, заедно с леводопа, да предизвика замаяност и симптоматичен ортостатизъм. Следователно, при шофиране или работа с машини е необходимо повишено внимание.

Пациенти, лекувани с ентакапон в комбинация с леводопа и с прояви на сънливост и/или епизоди на внезапно заспиване, трябва да бъдат инструктирани да се въздържат от шофиране или участие в дейности, при които нарушената бдителност може да изложи тях или околните на риск от сериозни наранявания или смърт (напр. при работа с машини), докато тези повтарящи се епизоди отшумят (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции, предизвикани от ентакапон, са свързани с повишената допаминергична активност и се проявяват най-често в началото на лечението. Намаляването на дозата на леводопа понижава тежестта и честотата на тези реакции. Друг основен клас нежелани реакции са стомашно-чревните симптоми включващи гадене, повръщане, коремна болка, запек и диария. Възможно е урината да придобие червеникаво-кафяв цвят от ентакапон, но това явление е безвредно.

Обикновено нежеланите реакции, предизвикани от ентакапон са леки до умерени. При клинични проучвания най-честите нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението с ентакапон, са стомашно-чревните симптоми (напр. диария, 2,5%) и повишените допаминергични нежелани реакции, предизвикани от леводопа (напр. дискинезия, 1,7%).

Дискинезии (27%), гадене (11%), диария (8%), коремна болка (7%) и сухота в устата (4,2%) се съобщават значително по-често при ентакапон отколкото при плацебо в обобщените данни от клинични проучвания, включващи 406 пациента, приемали лекарството, и 296 пациента, приемали плацебо.

Някои от нежеланите реакции като дискинезия, гадене и коремна болка може да бъдат по-чести при по-високите дози (1 400 до 2 000 mg дневно), отколкото при по-ниските дози на ентакапон.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Следващите нежелани реакции, изброени по-долу в Таблица 1, са събрани от клинични проучвания с ентакапон и след пускане на ентакапон на пазара.

Таблица 1* Нежелани лекарствени реакции

Психични нарушения	
Чести:	Безсъние, халюцинации, обърканост, паронирия
Много редки:	Възбуда

Нарушения на нервната система	
Много чести:	Дискинезия
Чести:	Влошаване на паркинсонизма, замаяност, дистония, хиперкинезия
Сърдечни нарушения**	
Чести:	Ишемични сърдечно-съдови събития, различни от миокарден инфаркт (напр. стенокардия)
Нечести:	Миокарден инфаркт
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Гадене
Чести:	Диария, коремна болка, сухота в устата, констипация, повръщане
Много редки:	Анорексия
С неизвестна честота:	Колит
Хепатобилиарни нарушения	
Редки:	Отклонения в чернодробните функционални показатели
С неизвестна честота:	Хепатит, главно с признаци на холестаза (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Редки:	Еритематозен или макулопапуларен обрив
Много редки:	Уртикария
С неизвестна честота:	Промяна в оцветяването на кожата, косата, брадата и ноктите
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Много чести:	Промяна в цвета на урината
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести:	Умора, повишено изпотяване, колапс
Много редки:	Намалено тегло

* Нежеланите реакции са подредени според честотата, най-честите в началото, чрез използване на следните категории: Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка, тъй като не може да бъде изведено валидно изчисление от клинични или епидемиологични проучвания).

** Честотата на случаите на миокарден инфаркт и други ишемични сърдечно-съдови събития (съответно 0,43% и 1,54%) е получена от анализа на 13 двойно-слепи проучвания, включващи 2 082 пациенти с моторни флукутации при изчерпване на дозата, приемащи ентакапон.

Описание на избрани нежелани реакции

Ентакапон в комбинация с леводопа се свързва с изолирани случаи на повишена сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване.

Нарушен контрол над импулсите: Патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене или пазаруване, преяждане и компулсивно преяждане, могат да възникнат при пациентите, лекувани с допаминови агонисти и/или друго допаминергично лечение, като например Comtan в комбинация с леводопа (вж. точка 4.4).

Съобщават се изолирани случаи на МНС след рязко намаляване или прекратяване на приема на ентакапон и други допаминергични лекарствени продукти.

Съобщават се изолирани случаи на рабдомиолиза.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Постмаркетинговите данни показват единични случаи на предозиране, в които най-високата съобщена дневна доза ентакапон е 16 000 mg. Острите симптоми и признаци в случаите на предозиране включват обърканост, понижена активност, сънливост, хипотония, промени в цвета на кожата и уртикария. Лечението на остро предозиране е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други допаминергични средства, АТС код: N04BX02.

Ентакапон принадлежи към нов терапевтичен клас, инхибитори на ензима катехол-О-метил трансфераза (COMT). Представлява обратим, специфичен и главно периферно действащ COMT инхибитор, създаден за едновременно приложение с лекарствени продукти, съдържащи леводопа. Ентакапон намалява метаболитната загуба на леводопа и 3-О-метилдопа (3-OMD) като инхибира ензима COMT. Това води до по-висока AUC на леводопа. Увеличава се количеството на леводопа в мозъка. По този начин ентакапон удължава клиничния отговор към леводопа.

Ентакапон инхибира ензима COMT главно в периферните тъкани. Инхибирането на COMT в червените кръвни клетки следва строго плазмените концентрации на ентакапон и по този начин ясно показва обратимия характер на инхибирането на COMT.

Клинични проучвания

При две фаза III двойно-слепи проучвания с общо 376 пациента с болест на Паркинсон и моторните нарушения при изчерпване на дозата, заедно с всяка доза леводопа/допа-декарбоксилазен инхибитор са прилагани ентакапон или плацебо. Резултатите са показани в Таблица 2. При проучване I е изчислена продължителността на дневното “ON” време (часове) от домашните дневници, а при проучване II - делът на дневните “ON” времена.

Таблица 2 Дневно “ON” време (Средно $\pm$ CO)

Проучване I: Дневно “On” време (часове)			
	Ентакапон (n=85)	Плацебо (n=86)	Разлика
Изходни стойности	9,3 $\pm$ 2,2	9,2 $\pm$ 2,5	
Седмица 8-24	10,7 $\pm$ 2,2	9,4 $\pm$ 2,6	1h 20 min (8,3%) CI _{95%} 45 min, 1 h 56
Проучване II: Дял на дневните “On” времена (%)			
	Ентакапон (n=103)	Плацебо (n=102)	Разлика
Изходни стойности	60,0 $\pm$ 15,2	60,8 $\pm$ 14,0	

Седмица 8-24	66,8±14,5	62,8±16,80	4,5% (0 h 35 min) CI _{95%} 0,93%, 7,97%
---------------------	-----------	------------	---

Съответно се понижава продължителността на “OFF” времето.

Процентът на промяната спрямо изходното ниво за “OFF” времето е –24% в групата на ентакапон и 0% в плацебо групата при проучване I. Съответните данни в проучване II са –18% и –5%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Основни характеристики на активното вещество

Абсорбция

Съществуват големи индивидуални и междувидови разлики в абсорбцията на ентакапон.

Пиковата плазмена концентрация (C_{max}) се достига обичайно около един час след прием на таблетка ентакапон от 200 mg. Лекарственият продукт се метаболизира в голяма степен при първото преминаване. Бионаличността на ентакапон е около 35% след прием на перорална доза. Храната не повлиява абсорбцията на ентакапон в значима степен.

Разпределение

След абсорбция от стомашно-чревния тракт ентакапон се разпределя бързо в периферните тъкани с обем на разпределение 20 литра в стационарно състояние (V_{dss}). Приблизително 92% от дозата се елиминира по време на β -фазата с кратък елиминационен полуживот от 30 минути. Общият клирънс на ентакапон е приблизително 800 ml/min.

Ентакапон се свързва в голяма степен с плазмените протеини, главно с албумина. В човешката плазма несвързаната фракция е около 2,0% в обхвата на терапевтичните концентрации. В терапевтични концентрации, ентакапон не измества други лекарствени продукти с повишено свързване (напр. варфарин, салицилова киселина, финилбутазон или диазепам), нито е изместван в значима степен от някой от тези лекарствени продукти при терапевтични или по-високи концентрации.

Биотрансформация

Малка част от (*E*)-изомера на ентакапон се преобразува до неговия (*Z*)-изомер. (*E*)-изомерът представлява 95% от AUC за ентакапон. (*Z*)-изомерът и следи от други метаболити представляват останалите 5%.

Данните от проведени *in vitro* проучвания, използващи микрозомални извлекци от човешки черен дроб показват, че ентакапон инхибира цитохром P450 изоензима 2C9 (CI_{50} ~4 μ M). Ентакапон инхибира слабо или не инхибира останалите типове P450 изоензими (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A и CYP2C19) (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Елиминирането на ентакапон се осъществява главно чрез екстраренални метаболитни пътища. Изчислено е, че 80-90% от дозата се екскретира с фекаса, въпреки че това не е потвърдено при хора. Приблизително 10-20% се екскретира чрез урината. Само следи от ентакапон са намерени непроменени в урината. Основната част (95%) от продукта, екскретиран в урината, е конюгиран с глюкуронова киселина. От намерените в урината метаболити, само приблизително 1% са образувани чрез окисление.

Особености при пациенти

Фармакокинетичните свойства на ентакапон са сходни при младите пациенти и пациентите в старческа възраст. Метаболизмът на лекарството е забавен при пациенти с лека до средна

чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас А и В), което води до повишени плазмени концентрации на ентакапон във фазите на абсорбция и елиминация (вж. точка 4.3).
Увреждането на бъбреците не повлиява фармакокинетиката на ентакапон. Въпреки това, при пациенти на хемодиализно лечение може да бъде предвидено удължаване на интервалите на дозиране.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал. В проучвания на токсичност при многократно приложение се наблюдава анемия, най-вероятно дължаща се на свойствата на ентакапон да образува хелати с желязото. По отношение на репродуктивна токсичност са забелязани намалено телесно тегло на плода и в лека степен забавено развитие на костите при зайци, изложени на системни нива на експозиция в терапевтичните граници.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Манитол
Кроскармелоза натрий
Хидрогенирано растително масло
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Полисорбат 80
Глицерол 85%
Захароза
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели бутилки от полиетилен висока плътност (HDPE) с бяла, защитена полипропиленова запушалка, съдържащи 30, 60 или 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Финландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/081/005-007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 септември 1998 г.
Дата на последно подновяване: 03 септември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Финландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comtan 200 mg филмирани таблетки
ентакапон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 таблетка съдържа 200 mg ентакапон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза и натрий.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Картонена кутия

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Финландия

Етикет на бутилката

Orion Corporation

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/081/005	30 филмирани таблетки
EU/1/98/081/006	100 филмирани таблетки
EU/1/98/081/007	60 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Comtan 200 mg [само картонената кутия]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

[само картонената кутия]

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

[само картонената кутия]

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Comtan 200 mg филмирани таблетки ентакапон (entacapone)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comtan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Comtan
3. Как да приемате Comtan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comtan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comtan и за какво се използва

Таблетките Comtan съдържат ентакапон и се употребяват заедно с леводопа за лечение на болестта на Паркинсон. Comtan подпомага действието на леводопа при облекчаване на симптомите на болестта на Паркинсон. Comtan не облекчава симптомите на болестта на Паркинсон, ако се приема без леводопа.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Comtan

Не приемайте Comtan

- ако сте алергични към ентакапон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате тумор на надбъбречната жлеза (известен като феохромоцитом; това може да повиши риска от тежка хипертонична реакция);
- ако приемате определени антидепресанти (попитайте Вашия лекар или фармацевт дали можете да приемате Вашите антидепресанти заедно с Comtan);
- ако имате чернодробно заболяване;
- ако някога сте страдали от редките реакции спрямо антипсихотични лекарствени продукти, наречени малигнен невролептичен синдром (МНС). Вижте описанието на МНС в точка 4 “Възможни нежелани реакции”;
- ако някога сте страдали от рядко мускулно заболяване, наречено рабдомиолиза, което не е било причинено от травма.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Comtan:

- ако някога сте имали коронарен инцидент или някакво друго сърдечно заболяване;
- ако приемате лекарство, което може да причини замаяване или примаяване (понижаване на кръвното налягане) при ставане от стол или легло;
- ако имате продължителна диария, консултирайте се с Вашия лекар, тъй като тя може да е признак на възпаление на дебелото черво;

- ако имате диария се препоръчва проследяване на телесното тегло, за да се предотврати възможна прекалена загуба на тегло;
- ако имате прогресивна загуба на апетит, слабост, уморяемост и понижаване на теглото за сравнително кратък период от време, е необходимо да се обсъди провеждането на общ медицински преглед, включващ изследване на чернодробната функция.

Информирайте Вашия лекар, ако Вие или Вашето семейство/болногледач забележите, че проявявате склонност или непреодолимо желание да се държите по начин, който е необичаен за Вас или не можете да устоите на импулсите, влечението или изкушението да извършвате определени действия, с които може да се нараните или да нараните околните. Подобно поведение се нарича нарушен контрол над импулсите и може да включва пристрастеност към хазарт, преяждане или харчене, прекомерно сексуално желание или натрапчиви сексуални мисли или представи. Може да се наложи Вашият лекар да направи преоценка на лечението Ви.

Тъй като таблетките Comtan ще се приемат заедно с други лекарства, съдържащи леводопа, моля прочетете внимателно листовките на тези лекарства.

При започване на прием на Comtan може да се наложи адаптиране на дозите на другите лекарства за лечение на болестта на Паркинсон. Следвайте указанията точно както са Ви дадени от Вашият лекар.

Малигненият невролептичен синдром (МНС) е сериозна, но рядка нежелана реакция към определени лекарства. Появата му е възможна, особено когато Comtan и другите лекарства за лечение на болестта на Паркинсон се спрат внезапно или дозата им рязко се намали. За описанието на МНС вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”. Възможно е Вашият лекар да Ви посъветва бавно да преустановите лечението с Comtan и другите лекарства за лечение на болестта на Паркинсон.

Comtan, приет заедно с леводопа, може да предизвика замаяност или да направи така, че понякога да заспите внезапно. Ако тава се случи, не трябва да шофирате или да работите с машини (вж. “Шофиране и работа с машини”).

Други лекарства и Comtan

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Особено важно е да информирате Вашия лекар, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства:

- римитерол, изопреналин, адреналин, норадреналин, допамин, добутамин, алфа-метилдопа, апоморфин;
- антидепресанти, включително дезипрамин, мапротилин, венлафаксин, пароксетин;
- варфарин, използван за разреждане на кръвта;
- добавки, съдържащи желязо. Comtan може да затрудни усвояването на желязото. Поради тази причина не приемайте по едно и също време Comtan и добавки, съдържащи желязо. След приема на единия продукт изчакайте поне 2 до 3 часа преди да приемете другия.

Бременност, кърмене и фертилитет

Не използвайте Comtan по време на бременност или ако кърмите.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Comtan, приет заедно с леводопа, може да понижи кръвното Ви налягане, което е възможно да Ви накара да се чувствате отмалели или замаяни. Бъдете особено предпазливи при шофиране или работа с инструменти или машини.

Освен това Comtan, приет заедно с леводопа, може да Ви накара да се чувствате много сънливи или да направи така, че понякога да заспите внезапно.

Не шофирайте и не работете с машини, ако почувствате някоя от тези нежелани реакции.

Comtan съдържа захароза и натрий

Comtan съдържа захар, наречена захароза. Поради тази причина, ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа 7,3 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка таблетка. Максималната препоръчителна дневна доза (10 таблетки) съдържа 73 mg натрий. Това е еквивалентно на 4 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да приемате Comtan

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Comtan се приема заедно с лекарства, съдържащи леводопа (лекарствени продукти, съдържащи леводопа/карбидопа или леводопа/бензеразид). Едновременно с това могат да се приемат и други лекарства за лечение на болестта на Паркинсон.

Препоръчителната доза на Comtan е една таблетка от 200 mg с всяка доза леводопа. Максималната препоръчвана доза е 10 таблетки дневно, т.е. 2 000 mg Comtan.

Ако сте на диализно лечение поради бъбречна недостатъчност, Вашият лекар може да Ви посъветва да увеличите времето между приема на дозите.

За да отворите бутилката за първи път: Отворете капачката, след което натиснете с палец върху печата, докато се счупи. Вижте фигура 1.



Употреба при деца и юноши

Опитът с Comtan при пациенти на възраст под 18 години е ограничен. Поради тази причина не се препоръчва употребата на Comtan при деца или юноши.

Ако сте приели повече от необходимата доза Comtan

При предозиране незабавно се консултирайте с Вашия лекар, фармацевт или най-близкото болнично заведение.

Ако сте пропуснали да приемете Comtan

Ако сте пропуснали да приемете таблетката Comtan с дозата леводопа, трябва да продължите лечението чрез приемане на следващата таблетка Comtan със следващата доза леводопа.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Comtan

Не прекратявайте приема на Comtan докато Вашият лекар не Ви каже.

При преустановяване на приема може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на другите лекарства, които приемате за лечение на болестта на Паркинсон. Внезапното спиране на приема на Comtan и на другите лекарства за лечение на болестта на Паркинсон може да доведе до нежелани лекарствени реакции. Вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Обикновено, нежеланите реакции, които Comtan предизвиква са леки до умерени по тежест.

Някои от нежеланите реакции се дължат на повишаване на терапевтичния ефект на леводопа и възникват предимно при започване на лечението. Ако получите подобни нежелани реакции при започване на лечението с Comtan, трябва да информирате Вашия лекар, който може да реши да коригира дозата на леводопа.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- неконтролирани движения с трудно осъществяване на волеви движения (дискинезии);
- усещане за неразположение (гадене);
- безвредно оцветяване на урината в червено-кафяв цвят.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- прекомерни движения (хиперкинезии), влошаване на симптомите на болестта на Паркинсон, продължителни мускулни спазми (дистония);
- повдигане (повръщане), диария, коремна болка, запек, сухота в устата;
- замаяност, умора, повишено изпотяване, припадане;
- халюцинации (виждане/чуване/усещане/подушване на неща, които реално не съществуват), сънливост, ярки сънища и обърканост;
- събития, свързани със заболявания на сърцето и съдовете (напр. гръдна болка).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- коронарен инцидент.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- обриви;
- отклонение в чернодробните функционални показатели.

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):

- възбуда;
- намален апетит, загуба на телесно тегло;
- уртикария.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- възпаление на дебелото черво (колит), възпаление на черния дроб (хепатит) с пожълтяване на кожата и бялото на очите;
- промяна в цвета на кожата, косата, брадата и ноктите.

При прилагане на Comtan в по-високи дози:

При прилагане в дози от 1 400 до 2 000 mg дневно се наблюдават по-често следните нежелани реакции:

- неконтролируеми движения;
- гадене;
- коремна болка.

Други важни нежелани реакции, които могат да възникнат:

- Comtan, приет заедно с леводопа, може в редки случаи да Ви накара да се чувствате много сънливи през деня и да предизвика епизоди на внезапно заспиване;
- Малигненият невролептичен синдром (МНС) е рядка, тежка нежелана реакция към лекарства, които се използват за лечение на нервната система. Характеризира се със скованост, изтръпване на мускулите, тремор, възбуда, обърканост, кома, повишена телесна температура, повишена сърдечна честота и нестабилно кръвно налягане;
- рядко, тежко мускулно нарушение (рабдомиолиза), причиняващо болка, болезненост и слабост на мускулите, можещо да доведе до бъбречни проблеми.

Може да получите следните нежелани реакции:

- Неспособност да устоите на импулсите да извършвате дейности, които могат да бъдат вредни, в това число:
 - силен импулс към прекомерен хазарт, въпреки сериозните лични или семейни последици.
 - нарушен или повишен сексуален интерес или поведение, което може значително да Ви притеснява или да притеснява околните, например повишено сексуално желание.
 - неконтролируемо пазаруване или харчене на пари.
 - преяждане (прием на големи количества храна за кратък период от време) или компулсивно преяждане (прием на по-голямо количество храна от нормалното и повече от необходимото за задоволяване на глада).

Информирайте Вашия лекар, ако имате подобно поведение; той ще обсъди с Вас как да се справите или как да потиснете тези симптоми.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comtan

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comtan

- Активното вещество е ентакапон. Всяка таблетка съдържа 200 mg ентакапон.
- Другите съставки са микрокристална целулоза, манитол, кроскармелоза, натрий, хидрогенирано растително масло, магнезиев стеарат.
- Филмовото покритие на таблетката съдържа хипромелоза, полисорбат 80, глицерол 85%, захароза, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), титанов диоксид (E171) и магнезиев стеарат.

Как изглежда Comtan и какво съдържа опаковката

Comtan 200 mg филмирани таблетки са кафяво-оранжеви, кръгли таблетки с шампован надпис “Comtan” от едната страна. Опаковани са в бутилки.

Съществуват три различни размера опаковки (бутилки, съдържащи 30, 60 или 100 таблетки). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Финландия

Производител

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Финландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.