

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comtess 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg entakapooni.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,53 mg sojaletsitiini ja abiainete koostises 7,9 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Entakapoon on näidustatud täiendava ravimina kombinatsioonis levodopa/benserasiidi või levodopa/karbidopaga Parkinsoni tõve korral täiskasvanutel, eriti toimelepu 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 intervale 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

Eakatel pole vaja entakapooni annust muuta.

Lapsed

Comtess'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, maapähklite või soja 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) kasutamine.
- Samaaegne selektiivse MAO-A inhibiitori ja selektiivse MAO-B inhibiitori ning entakapooni kasutamine (vt lõik 4.5).
- Eelnev neuroleptiline pahaloomuline sündroom (NMS) ja/või traumaatiline rabdomüolüüs anamneesis.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

NMS-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.

NMS-i ega rabdomüolüüsi seost entakapoonraviga pole leitud kontrollitud uuringutes, kus entakapoonravi lõpetati järsku. Turustamisjärgselt on teatatud üksikutest NMS sümptomitega juhtudest, eriti seoses entakapoon- ja teiste dopamiinergiliste ravimitega ravi järsu vähendamise või lõpetamisega. Vajadusel tuleb entakapoon- ja teiste dopamiinergiliste ravimpreparaatidega 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 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 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 Comtess'i) kasutamisel koos levodopaga võivad tekkida impulsikontrolli häirete käitumuslikud sümptomid, sh patoloogiline hasartmängurlus, libiido tõus, hüperseksuaalsus, kompulsiiivne kulutamine või ostmise, 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.

Comtess sisaldab sojaletsitiini. Patsiendid, kes on ülitundlikud maapähklite või soja suhtes, ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab 7,9 mg naatriumi ühes tablettis. Maksimaalne soovitatav ööpäevane kogus (10 tabletti) sisaldab 79 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, maprotiliin 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 [CI₉₀ 11...26%]. INR-tase tõusis keskmiselt 13% [CI₉₀ 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

Comtess 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 surmaohu olukorda (nt masinate käsitlemine), kuni sellised korduvad episoodid on lahendatud (vt ka lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili 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 toimele, 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

Psühhiaatrilised häired	
Sage:	Unetus, hallutsinatsioonid, segasustunne, paroniiria
Väga harv:	Agiteeritus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Düskineesia
Sage:	Parkinsonismi süvenemine, peeringlus, düstoonia, hüperkineesia
Südame häired**	
Sage:	Südame isheemiatõve ilmingud, välja arvatud müokardiinfarkt (nt rinnaangiin)
Aeg-ajalt:	Müokardiinfarkt
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Iiveldus
Sage:	Kõhulahtisus, kõhuvalu, suukuivus, kõhukinnisus, oksendamine
Väga harv:	Anoreksia
Teadmata:	Koliit
Maksa ja sapiteede häired	
Harv:	Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides
Teadmata:	Hepatiit koos peamiselt kolestaatiliste nähtudega (vt lõik 4.4)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Harv:	Erütematoosne või makulopapuloosne lööve
Väga harv:	Urtikaaria
Teadmata:	Naha, juuste, habeme ja küünte värvi muutused
Neerude ja kuseteede häired	
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 ($> 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($\geq 1/10\,000$), 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 episooide.

Impulsikontrolli häired: dopamiini agonistide ja/või teiste dopamiinergiliste ravimite (nt Comtess'i) kasutamisel koos levodopaga võivad tekkida patoloogiline hasartmängurlus, libiido tõus,

hüperseksuaalsus, kompulsiivne kulutamine või ostmine, liigsöömissööstud ja kompulsiivne söömine (vt lõik 4.4).

On teatatud üksikutest NMS-i juhtudest, mis on järgnenud järsule entakapooni ja muu dopamiinergilise 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 $\pm$ SD)

Uuring I: Ööpäevane On-aeg (tundides)			
	Entakapoon (n=85)	Platseebo (n=86)	Erinevus
Esialgne	9,3 $\pm$ 2,2	9,2 $\pm$ 2,5	
Nädal 8...4	10,7 $\pm$ 2,2	9,4 $\pm$ 2,6	1 t 20 min (8,3%) CI _{95%} 45 min, 1 t 56 min
Uuring II: Igapäevane On-aeg proportsionaalselt (%)			
	Entakapoon (n=103)	Platseebo (n=102)	Erinevus
Esialgne	60,0 $\pm$ 15,2	60,8 $\pm$ 14,0	
Nädal 8...24	66,8 $\pm$ 14,5	62,8 $\pm$ 16,80	4,5% (0 t 35 min) CI _{95%} 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 ka eakatel. 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, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse 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

Naatriumkroskarmelloos

Povidoon

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol, osaliselt hüdrolüüsitud

Talk

Makrogool

Sojaletsitiin

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Titaandioksiid (E171)

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, 100 või 175 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/1/98/082/001-003

EU/1/98/082/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. september 1998

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03. september 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- 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 VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Soome

Orion Corporation Orion Pharma
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Soome

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

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 veebiportaalil.

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 JA PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comtess 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
entakapoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 200 mg entakapooni.

3. ABIAINED

Sisaldab sojaletsitiini ja naatriumi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Karp

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

Pudeli silt

30 tabletti
60 tabletti
100 tabletti
175 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

Pudeli silt

Orion Corporation

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/082/001	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/98/082/002	60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/98/082/003	100 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/98/082/005	175 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS(PUNKTKIRJAS)

comtess 200 mg [ainult karbil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit [ainult karbil]

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

[ainult karbil]:

PC {number}

SN {number}

<NN {number}>

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

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

1. Mis ravim on Comtess ja milleks seda kasutatakse

Comtess tabletid sisaldavad entakapooni ja neid kasutatakse koos levodopaga Parkinsoni haiguse raviks.

Comtess aitab kaasa levodopa mõjule Parkinsoni tõve sümptomite leevendamisel. Ilma levodopata puudub Comtess'il Parkinsoni tõve sümptomeid leevendav toime.

2. Mida on vaja teada enne Comtess'i võtmist

Comtess'i ei tohi võtta

- kui olete entakapooni, maapähklite või soja või selle ravimi mis tahes koostisosade (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 Comtess'i);
- kui teil on maksahaigus;
- kui teil on olnud harvaesinev reaktsioon antipsühhootilistele ravimitele, mida kutsutakse neuroleptiliseks maliigseks sündroomiks (NMS). NMS-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 Comtess'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, ülemääraast söömist või kulutamist, ebanormaalselt suurt suguha või valdavaid seksuaalseid mõtteid või tundeid. Arstil võib olla vaja teie raviplaan üle vaadata.

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

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

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

Comtess'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 Comtess

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, maprotiilin, venlafaksiin, paroksetiin;
- varfariin, mida kasutatakse vere vedeldamiseks;
- rauapreparaadid. Comtess võib raskendada raua seedimist. Sellepärast ärge kasutage Comtess'i samaaegselt rauapreparaatidega. Pärast ühe ravimi võtmist oodake vähemalt 2 kuni 3 tundi, enne kui võtate teist ravimit.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Ärge kasutage Comtess'i raseduse ja rinnaga toitmise 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

Comtess'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.

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

Nende kõrvalnähtude ilmnemisel ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Comtess sisaldab sojaletsitiini ja naatriumi

Comtess sisaldab sojaletsitiini. Ärge kasutage seda ravimit, kui olete allergiline maapähklite või soja suhtes.

Ravim sisaldab 7,9 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes tablettis. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus (10 tabletti) sisaldab 79 mg naatriumi. See on võrdne 4%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Comtess'i võtta

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

Comtess'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.

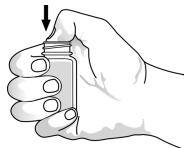
Soovitav Comtess'i annus on üks 200 mg tablett koos iga levodopa annusega. Maksimaalne soovitatav annus on 10 tabletti päevas, st 2000 mg Comtess'i.

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 kattele, kuni see puruneb. Vt joonis 1.

Joonis 1



Kasutamine lastel ja noorukitel

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

Kui te võtate Comtess'i rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Comtess'i võtta

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

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

Kui te lõpetate Comtess'i võtmise

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

Ravi lõpetamisel on võimalik, et arstil tuleb muuta mõnede teiste teie Parkinsoni tõve ravimite annust. Comtess'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. Comtess'i poolt põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt oma loomult 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 Comtess'i 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 (düschineesiad);
- 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 (oksendamine), kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhukinnisus, suukuivus;
- pearinglus, 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, kaalukaotus;
- 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 Comtess'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 Comtess'i koos levodopaga, võib see vahel harva teha teid päeval väga uniseks ja te võite äkki magama jääda.
- Neuroleptiline maliigne sündroom NMS 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;
 - liigsöömissõstus (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 Comtess'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 Comtess sisaldab

- Toimeaine on entakapoon. Iga tablett sisaldab 200 mg entakapooni.
- Teised koostisosad tableti sisus on mikrokristalliline tselluloos, mannitool, naatriumkroskarmelloos, povidoon ja magneesiumstearaat.
- Tableti kate sisaldab: osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol, talk, makrogool, sojaletsitiin, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172) ja titaandioksiid (E171).

Kuidas Comtess välja näeb ja pakendi sisu

Comtess 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunikas-oranžid ovaalsed tabletid, mille ühele küljele on graveeritud "COMT". Tabletid on pakendatud purkidesse.

On neli erinevat pakendi suurust (pudelid sisaldavad 30, 60, 100 või 175 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

Orion Corporation Orion Pharma
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Soome

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

België/Belgique/Belgien

Orion Corporation
Tél./Tel: +358 10 4261

България

Orion Corporation
Тел.: +358 10 4261

Česká republika

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf.: +45 8614 0000

Deutschland

Orion Pharma GmbH
Jürgen-Töpfer-Straße 46
22763 Hamburg
Tel: +49 40 899 689-0

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: +372 66 44 550

Ελλάδα

Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

España

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

France

Orion Corporation
Tél.: +358 10 4261

Hrvatska

Orion Corporation
Tel.: +358 10 4261

Ireland

Orion Pharma (Ireland) Ltd.
c/o Allphar Services Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Lietuva

UAB Orion Pharma
Tel: +370 5 276 9499

Luxembourg/Luxemburg

Orion Corporation
Tél./Tel: +358 10 4261

Magyarország

Orion Corporation
Tel.: +358 10 4261

Malta

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Nederland

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Norge

Orion Pharma AS
Tlf.: +47 40 00 42 10

Österreich

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Polska

Orion Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 8333177

Portugal

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

România

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Slovenija

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Slovenská republika

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh./Tel: +358 10 4261

Κύπρος

Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

Latvija

Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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