

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Entakapon Teva 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg entakapona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetlosmeđe, bikonveksne, filmom obložene tablete eliptičnog oblika, duljine oko 18 mm i širine 10 mm, s otisnutom oznakom "E200" na jednoj strani te bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Entakapon je indiciran kao dodatak standardnim preparatima levodope/benzerazida ili levodope/karbidope, za primjenu u odraslih bolesnika s Parkinsonovom bolešću i motoričkim fluktuacijama pri kraju doze koji se ne mogu stabilizirati tim kombinacijama.

4.2 Doziranje i način primjene

Entakapon treba primjenjivati samo u kombinaciji s levodopom/benzerazidom ili levodopom/karbidopom. Uputa za propisivanje tih preparata levodope primjenjiva je i za njihovu istovremenu primjenu s entakaponom.

Doziranje

Jedna tableta od 200 mg uzima se sa svakom dozom levodope/inhibitora dopa dekarboksilaze. Maksimalna preporučena doza je 200 mg deset puta dnevno, odnosno 2000 mg entakapona.

Entakapon pojačava učinke levodope. Zato je tijekom prvih dana ili prvih tjedana od početka liječenja entakaponom često potrebno prilagoditi doziranje levodope kako bi se smanjile dopaminergičke nuspojave povezane s levodopom, npr. diskinezije, mučnina, povraćanje i halucinacije. Dnevnu dozu levodope treba smanjiti za oko 10-30%, što se postiže produljenjem intervala doziranja i/ili smanjenjem količine levodope po dozi, u skladu s kliničkim stanjem bolesnika.

Ako se liječenje entakaponom prekine, nužno je prilagoditi doziranje ostalih lijekova za Parkinsonovu bolest, posebno levodope, kako bi se postigao zadovoljavajući nadzor nad simptomima Parkinsonove bolesti.

Entakapon povećava bioraspoloživost levodope iz standardnih preparata levodope/benzerazida nešto više (5-10%) nego iz standardnih preparata levodope/karbidope. Stoga bolesnici koji uzimaju standardne preparate levodope/benzerazida mogu imati potrebu za većim smanjenjem doze levodope pri uvođenju entakapona.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Bubrežna insuficijencija ne utječe na farmakokinetiku entakapona pa nije potrebno posebno

prilagođavanje doze. Međutim, u bolesnika na dijalizi može se razmotriti mogućnost produljenja intervala doziranja (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre
Vidjeti dio 4.3.

Starije osobe

Starijim bolesnicima nije potrebno posebno prilagođavati doziranje entakapona.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Entakapona Teva u djece u dobi do 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Entakapon se primjenjuje peroralno i istovremeno sa svakom dozom levodope/karbidope ili levodope/benzerazida.

Entakapon se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Oštećenje funkcije jetre.
- Feokromocitom.
- Istovremena primjena entakapona i neselektivnih inhibitora monoaminooksidaze (MAO-A i MAO-B) (npr. fenelzin, tranilcipromin).
- Istovremena primjena selektivnog MAO-A inhibitora i selektivnog MAO-B inhibitora s entakaponom (vidjeti dio 4.5).
- Neuroleptički maligni sindrom (NMS) i/ili netraumatska rabdomioliza u anamnezi.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rabdomioliza kao posljedica teških diskinezija ili neuroleptičkog malignog sindroma (NMS) rijetko je opažena u bolesnika s Parkinsonovom bolešću.

Za NMS, uključujući rabdomiolizu i hipertermiju, karakteristični su motorički simptomi (rigidnost, mioklonus, tremor), promjene mentalnog stanja (npr. agitiranost, konfuzija, koma), hipertermija, autonomna disfunkcija (tahikardija, varijabilni krvni tlak) i povišena kreatin fosfokinaza u serumu. U pojedinačnim slučajevima mogu se javiti samo neki od tih simptoma i/ili nalaza.

U kontroliranim ispitivanjima u kojima je primjena entakapona bila naglo prekinuta nisu zabilježeni ni NMS niti rabdomioliza u vezi s liječenjem entakaponom. Otkada se nalazi na tržištu zabilježeni su izolirani slučajevi NMS-a, posebno nakon naglog smanjenja doze ili prekida primjene entakapona i ostalih istovremeno primijenjenih dopaminergičkih lijekova. Kad se pokaže potrebnim, liječenje entakaponom i drugim dopaminergičkim lijekovima treba ukidati polako, a ako se usprkos polaganom ukidanju entakapona pojave znakovi i/ili simptomi, može biti potrebno povećanje doziranja levodope.

Terapiju entakaponom treba provoditi uz oprez u bolesnika s ishemijskom bolešću srca.

Zbog svog mehanizma djelovanja, entakapon može utjecati na metabolizam lijekova koji sadržavaju kateholsku skupinu i pojačati njihovo djelovanje. Stoga entakapon treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji se liječe lijekovima metaboliziranim putem katehol-O-metil transferaze (COMT), npr. rimiterol, izoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfa-metildopa i apomorfin (vidjeti također dio 4.5).

Entakapon se uvijek daje kao dodatak liječenju levodopom. Stoga, mjere opreza koje vrijede za

liječenje levodopom treba uzeti u obzir i kod liječenja entakaponom. Entakapon povećava bioraspoloživost levodope iz standardnih preparata levodope/benzerazida za 5-10% više nego iz standardnih preparata levodope/karbidope. Posljedično, neželjeni dopaminergički učinci mogli bi biti češći nakon dodatka entakapona liječenju levodopom/benzerazidom (vidjeti također dio 4.8). Da bi se smanjile dopaminergičke nuspojave povezane s levodopom, često je potrebno prilagoditi doziranje levodope tijekom prvih dana ili prvih tjedana od početka liječenja entakaponom, u skladu s kliničkim stanjem bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Entakapon može pogoršati ortostatsku hipotenziju izazvanu levodopom. Entakapon treba davati s oprezom bolesnicima koji uzimaju druge lijekove koji mogu izazvati ortostatsku hipotenziju.

U kliničkim ispitivanjima neželjeni dopaminergički učinci, npr. diskinezija, bili su češći u bolesnika koji su primali entakapon i agoniste dopamina (kao bromokriptin), selegilin ili amantadin u usporedbi s onima koji su primali placebo s tom kombinacijom. U početku liječenja entakaponom može biti potrebno prilagođavanje doze drugih lijekova za Parkinsonovu bolest.

Entakapon udružen s levodopom je povezan sa somnolencijom i epizodama iznenadnog nastupa sna u bolesnika s Parkinsonovom bolešću pa se preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima i rukovanja strojevima (vidjeti također dio 4.7).

U bolesnika s proljevom preporučuje se praćenje tjelesne težine kako bi se izbjegla mogućnost prekomjernog gubitka tjelesne težine. Produljeni ili dugotrajni proljev koji se javlja tijekom primjene entakapona može biti znak kolitisa. U slučaju produljenog ili dugotrajnog proljeva, primjenu lijeka treba prekinuti i razmotriti odgovarajuću medicinsku terapiju i pretrage.

U bolesnika treba redovito pratiti razvoj poremećaja kontrole impulsa. Bolesnici i osobe koje se brinu o njima trebaju biti svjesni da se simptomi poremećaja ponašanja kontrole impulsa kao što su patološko kockanje, pojačan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, nekontrolirano prejedanje i kompulzivno jedenje mogu javiti u bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergicima poput Entakapona Teva u kombinaciji s levodopom. Preporučuje se revidirati terapiju ako se razviju takvi simptomi.

U bolesnika s progresivnom anoreksijom, astenijom i smanjenjem tjelesne težine unutar relativno kratkog vremenskog perioda potrebno je razmisliti o općem liječničkom pregledu, uključujući pretragu jetrene funkcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcija entakapona s karbidopom uz preporučenu shemu liječenja nije uočena. Farmakokinetička interakcija s benzerazidom nije ispitivana.

U ispitivanjima s jednokratnom dozom na zdravim dobrovoljcima nisu opažene interakcije između entakapona i imipramina ili između entakapona i moklobemida. Slično tome, nisu uočene interakcije između entakapona i selegilina u ispitivanjima ponovljenih doza u bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Međutim, još uvijek je ograničeno iskustvo kliničke primjene entakapona s nekoliko lijekova, uključujući MAO-A inhibitore, tricikličke antidepressive, inhibitore ponovne pohrane noradrenalina kao što su dezipramin, maprotilin i venlafaksin te lijekove koji se metaboliziraju putem COMT-a (npr. spojevi s kateholskom strukturom: rimiterol, izoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfa-metildopa, apomorfin i paroksetin). Kada se ovi lijekovi koriste istovremeno s entakaponom potreban je oprez (vidjeti također dijelove 4.3 and 4.4).

Entakapon se može koristiti sa selegilinom (selektivni MAO-B inhibitor), ali dnevna doza selegilina ne smije prijeći 10 mg.

U gastrointestinalnom traktu entakapon može sa željezom stvarati kelate. Entakapon i preparate željeza treba uzimati odvojeno u vremenskom razmaku od najmanje 2-3 sata (vidjeti dio 4.8).

Entakapon se veže na II. vezno mjesto ljudskog albumina na koje se također veže nekoliko drugih lijekova, uključujući diazepam i ibuprofen. Klinička ispitivanja interakcija s diazepamom i nesteroidnim protuupalnim lijekovima nisu provedena. Prema *in vitro* ispitivanjima, ne očekuje se značajnije istiskivanje u terapijskim koncentracijama lijekova.

Zbog svog afiniteta prema citokromu P450 2C9 *in vitro* (vidjeti dio 5.2), entakapon može potencijalno interferirati s lijekovima čiji metabolizam ovisi o ovom izoenzimu, kao što je S-varfarin. Međutim, u jednom ispitivanju interakcija na zdravim dobrovoljcima, entakapon nije promijenio razine S-varfarina u plazmi, dok je AUC R-varfarina porastao prosječno za 18% [CI₉₀ 11-26%]. INR vrijednosti porasle su prosječno za 13% [CI₉₀ 6-19%]. Zbog toga se preporučuje kontroliranje INR-a kada se entakapon počinje primjenjivati bolesnicima koji primaju varfarin.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu opaženi očiti teratogeni niti primarni fetotoksični učinci u ispitivanjima na životinjama, u kojima su razine izloženosti entakaponu bile značajno više od terapijskih razina izloženosti. Budući da ne postoji iskustvo s trudnicama, entakapon se ne smije koristiti tijekom trudnoće.

Dojenje

U ispitivanjima na životinjama, entakapon se izlučivao mlijekom. Neškodljivost entakapona za dojenče nije poznata. Žene ne smiju dojiti tijekom liječenja entakaponom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Entakapon Teva udružen s levodopom može imati velik utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Entakapon može, zajedno s levodopom, izazvati omaglicu i simptomatsku ortostatsku hipotenziju. Stoga je potreban oprez pri upravljanju vozilima i strojevima.

Bolesnike koji se liječe entakaponom u kombinaciji s levodopom te osjećaju pospanost i/ili imaju epizode iznenadnog nastupa sna treba uputiti da se suzdržavaju od upravljanja vozilima ili od aktivnosti u kojima bi poremećena budnost mogla biti opasna za njih ili druge osobe zbog rizika od teške ozljede ili smrti (npr. rad sa strojevima) sve dok ponavljanje takvih epizoda ne prestane (vidjeti također dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave izazvane entakaponom odnose se na povišenu dopaminergičku aktivnost, a najčešće se javljaju na početku liječenja. Smanjenje doze levodope smanjuje težinu i učestalost tih nuspojava. Drugu veću skupinu nuspojava čine probavni simptomi, uključujući mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, konstipaciju i proljev. Entakapon može obojiti mokraću crvenkasto-smeđe, no to je bezopasna pojava.

Nuspojave izazvane entakaponom obično su blage do umjerene. Najčešće nuspojave u kliničkim ispitivanjima, koje su zahtijevale prekid liječenja entakaponom, bile su gastrointestinalni simptomi (npr. proljev, 2,5%) i povećane dopaminergičke nuspojave levodope (npr. diskinezije, 1,7%).

Diskinezije (27%), mučnina (11%), proljev (8%), bol u trbuhu (7%) i suhoća usta (4,2%) zabilježene su značajno češće s entakaponom nego s placebom u objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja koja su uključivala 406 bolesnika koji su uzimali lijek i 296 bolesnika koji su uzimali placebo.

Neke od nuspojava, kao diskinezija, mučnina i bol u trbuhu, mogu biti češće s višim dozama (1400 do 2000 mg na dan) nego s nižim dozama entakapona.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave, niže navedene u Tablici 1, prikupljene su i iz kliničkih ispitivanja entakapona i

nakon stavljanja entakapona na tržište.

Tablica 1 Nuspojave na lijek*

Psihijatrijski poremećaji	
Često:	Nesanica, halucinacije, konfuzija, paronirija
Vrlo rijetko:	Agitiranost
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	Diskinezija
Često:	Pogoršanje parkinsonizma, omaglica, distonija, hiperkinezija
Srčani poremećaji **	
Često:	Događaji vezani uz ishemijsku srčanu bolest koji ne uključuju infarkt miokarda (npr. angina pectoris)
Manje često:	Infarkt miokarda
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	Mučnina
Često:	Proljev, bol u trbuhu, suha usta, konstipacija, povraćanje
Vrlo rijetko:	Anoreksija
Nepoznato:	Kolitis
Poremećaji jetre i žuči	
Rijetko:	Abnormalni nalazi jetrene funkcije
Nepoznato:	Hepatitis s uglavnom kolestatskim obilježjima (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Rijetko:	Eritematozni ili makulopapulozni osip
Vrlo rijetko:	Urtikarija
Nepoznato:	Promjene boje kože, kose, brade i noktiju
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Vrlo često:	Promjena boje mokraće
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često:	Umor, pojačano znojenje, pad
Vrlo rijetko:	Smanjenje tjelesne težine

* Nuspojave su poredane prema učestalosti, pri čemu se na početku navode najčešće, koristeći sljedeće izraze: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka, budući da se iz kliničkih ili epidemioloških ispitivanja ne može izvući valjana procjena).

** Stope incidencije infarkta miokarda i drugih događaja vezanih uz ishemijsku srčanu bolest (0,43%, odnosno, 1,54%) su izvedene iz analize 13 dvostruko slijepih ispitivanja u koja su bila uključena 2082 bolesnika s motoričkim fluktuacijama pri kraju doze, a koji su primali entakapon.

Opis odabranih nuspojava

Entakapon udružen s levodopom bio je povezan s izoliranim slučajevima pretjerane pospanosti tijekom dana i epizodama iznenadnog nastupa sna.

Poremećaji kontrole impulsa: patološko kockanje, pojačan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, nekontrolirano prejedanje i kompulzivno jedenje mogu se javiti u bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergicima poput Entakapona Teva zajedno s levodopom (vidjeti dio 4.4).

Pri naglom smanjenju doze ili prekidu uzimanja entakapona i drugih dopaminergičkih terapija, zabilježeni su izolirani slučajevi NMS-a.

Zabilježeni su izolirani slučajevi rabdomiolize.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Postmarketinški podaci uključuju izolirane slučajeve predoziranja u kojima je najviša prijavljena doza entakapona bila 16 000 mg. Akutni simptomi i znakovi u ovim su slučajevima predoziranja uključivali konfuziju, smanjenu aktivnost, somnolenciju, hipotoniju, promjene boje kože i urtikariju. Akutno predoziranje liječi se simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali dopaminergici, ATK oznaka: N04BX02.

Entakapon pripada novoj terapijskoj skupini, inhibitorima katehol-O-metil transferaze (COMT). On je reverzibilan, specifičan i uglavnom periferno aktivan inhibitor COMT namijenjen za istovremenu primjenu s preparatima levodope. Entakapon smanjuje metaboličku pretvorbu levodope u 3-O-metildopu (3-OMD) inhibirajući enzim COMT. To dovodi do povećanja AUC levodope. Količina levodope dostupna mozgu se povećava. Na taj način entakapon produžuje klinički odgovor na levodopu.

Entakapon inhibira enzim COMT uglavnom u perifernim tkivima. Inhibicija COMT u eritrocitima vjerno prati koncentracije entakapona u plazmi, što jasno upućuje na reverzibilnu prirodu inhibicije COMT.

Klinička ispitivanja

U fazi III dvaju dvostruko slijepih ispitivanja s ukupno 376 bolesnika s Parkinsonovom bolešću i motoričkim fluktuacijama pri kraju doze davani su entakapon ili placebo sa svakom dozom levodope/ inhibitora dopa dekarboksilaze. Rezultati su prikazani u Tablici 2. U ispitivanju I, dnevno trajanje „ON“ faze (sati) mjereno je na temelju dnevnika vođenih kod kuće, dok je u ispitivanju II mjeren udio dnevnog trajanja „ON“ faze.

Tablica 2: Dnevno trajanje „ON“ faze (srednja vrijednost ± SD)

Ispitivanje I: dnevno trajanje „ON“ faze (sati)			
	Entakapon (n=85)	Placebo (n=86)	Razlika
Početna vrijednost	9,3±2,2	9,2±2,5	
Tjedan 8-24	10,7±2,2	9,4±2,6	1 h 20 min (8,3%) CI _{95%} 45 min, 1 h 56
Ispitivanje II: udio dnevnog trajanja „ON“ faze (%)			
	Entakapon (n=103)	Placebo (n=102)	Razlika
Početna vrijednost	60,0±15,2	60,8±14,0	
Tjedan 8-24	66,8±14,5	62,8±16,80	4,5% (0 h 35 min)
			CI _{95%} 0,93%, 7,97%

U „OFF“ fazi uočena su odgovarajuća smanjenja.

Postotak promjene trajanja „OFF“ faze u odnosu na početnu vrijednost iznosio je -24% u skupini koja je primala entakapon, a 0% u skupini koja je primala placebo u ispitivanju I. Odgovarajuće vrijednosti u ispitivanju II iznosile su -18% i -5%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opća svojstva djelatne tvari

Apsorpcija

Postoje velike intra- i interindividualne razlike u apsorpciji entakapona.

Vršna koncentracija (C_{max}) u plazmi postiže se obično oko jedan sat nakon uzimanja tablete od 200 mg entakapona. Pri prvom prolasku kroz jetru lijek se opsežno metabolizira. Bioraspoloživost entakapona nakon peroralne doze iznosi oko 35%. Hrana ne utječe značajnije na apsorpciju entakapona.

Distribucija

Nakon apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta entakapon se brzo raspodjeljuje u periferna tkiva s volumenom distribucije od 20 litara u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}). Približno 92% doze eliminira se tijekom β -faze s kratkim poluvremenom eliminacije od 30 minuta. Ukupni klirens entakapona iznosi oko 800 ml/min.

Entakapon se u velikoj mjeri veže na proteine plazme, uglavnom na albumin. Udio nevezanog lijeka u ljudskoj plazmi iznosi oko 2% u rasponu terapijskih koncentracija. U terapijskim koncentracijama entakapon ne istiskuje druge, snažno vezane lijekove (npr. varfarin, salicilnu kiselinu, fenilbutazon ili diazepam) niti ga bilo koji od ovih lijekova može značajnije istisnuti u terapijskim ili višim koncentracijama.

Biotransformacija

Mala količina entakapona, (*E*)-izomer, pretvara se u njegov (*Z*)-izomer. (*E*)-izomer čini 95% AUC vrijednosti entakapona. (*Z*)-izomer i tragovi drugih metabolita čine preostalih 5%.

Podaci iz *in vitro* ispitivanja uz korištenje humanih jetrenih mikrosomalnih preparata pokazuju da entakapon inhibira citokrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entakapon je pokazao malo ili nikakvo inhibiranje drugih tipova P450 izoenzima (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A i CYP2C19) (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Eliminacija entakapona odvija se uglavnom metaboličkim putevima mimo bubrega. Procjenjuje se da se 80-90% doze izlučuje stolicom, premda to nije potvrđeno na ljudima. Približno 10-20% izlučuje se mokraćom. U mokraći su nađeni samo tragovi nepromijenjenog entakapona. Najveći dio (95%) lijeka izlučenog mokraćom konjugiran je s glukuronskom kiselinom. Od metabolita nađenih u mokraći samo je oko 1% nastalo oksidacijom.

Svojstva u bolesnika

Farmakokinetička svojstva entakapona slična su i u mladih i u starijih osoba. U osoba s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stadij A i B) usporen je metabolizam lijeka, što dovodi do povišene koncentracije entakapona u plazmi i u fazi apsorpcije kao i u fazi eliminacije (vidjeti dio 4.3). Oštećenje bubrega ne utječe na farmakokinetiku entakapona. Međutim, u bolesnika na dijalizi dolazi u obzir produljenje intervala doziranja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza opažena je anemija, najvjerojatnije zbog svojstva entakapona da stvara kelate sa željezom. Vezano uz reproduktivnu toksičnost, zabilježeno je smanjenje težine ploda i malo usporen razvoj kostiju u kunića tretiranih dozama kojima se postižu sistemske razine izloženosti u terapijskom rasponu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
povidon
škrob, prethodno geliran
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid (E171)
makrogol
željezov oksid, žuti (E172)
lecitin (soja)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

28 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE spremnici za tablete s polipropilenskim zatvaračem s navojem te umetnutim sredstvom za sušenje koji sadrže 30, 60 100 ili 175 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/665/001 - 30 tableta
EU/1/10/665/002 - 60 tableta
EU/1/10/665/003 - 100 tableta
EU/1/10/665/004 - 175 tableta

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18.02.2011.
Datum posljednje obnove: 19.11.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Mađarska

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Nizozemska

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770 Opava-Komarov
Česka

Teva Operations Poland Sp.z.o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546, Krakow
Poljska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizicima (RMP)**

Nije primjenjivo.

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (30, 60, 100 or 175 filmom obloženih tableta)****1. NAZIV LIJEKA**

Entakapon Teva 200 mg filmom obložene tablete
entakapon

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg entakapona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
175 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/665/001 - 30 tableta
EU/1/10/665/002 - 60 tableta
EU/1/10/665/003 - 100 tableta
EU/1/10/665/004 - 175 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Entakapon Teva 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA (30 filmom obloženih tableta)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENA LIJEKA

Entakapon Teva 200 mg filmom obložene tablete
entakapon
Za primjenu kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

30 filmom obloženih tableta

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA (60, 100 ili 175 filmom obloženih tableta)****1. NAZIV LIJEKA**

Entakapon Teva 200 mg filmom obložene tablete
entakapon

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg entakapona

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
175 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/10/665/002 - 60 tableta
EU/1/10/665/003 - 100 tableta
EU/1/10/665/004 - 175 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Entakapon Teva 200 mg filmom obložene tablete entakapon

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Entakapon Teva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Entakapon Teva
3. Kako uzimati Entakapon Teva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Entakapon Teva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Entakapon Teva i za što se koristi

Entakapon Teva tablete sadrže entakapon i primjenjuju se zajedno s levodopom za liječenje Parkinsonove bolesti. Entakapon Teva pomaže levodopi u ublažavanju simptoma Parkinsonove bolesti. Entakapon Teva nema učinak na ublažavanje simptoma Parkinsonove bolesti ako nije uzet s levodopom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Entakapon Teva

NEMOJTE uzimati Entakapon Teva

- ako ste alergični na entakapon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako imate tumor nadbubrežne žlijezde (poznat pod nazivom feokromocitom; jer to može povećati rizik od izrazitog povišenja krvnog tlaka);
- ako uzimate određene lijekove protiv depresije (upitajte svog liječnika ili ljekarnika može li se Vaš lijek protiv depresije uzimati zajedno s Entakaponom Teva);
- ako imate bolest jetre;
- ako ste ikad imali rijetku reakciju na antipsihotike zvanu neuroleptički maligni sindrom (NMS). Pogledajte dio 4. Moguće nuspojave za karakteristike NMS-a;
- ako ste ikad patili od rijetkog mišićnog poremećaja zvanog rabdomioliza, koji nije bio uzrokovan ozljedom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Entakapon Teva:

- ako ste ikada imali srčani udar ili druge bolesti srca;
- ako uzimate lijekove koji mogu uzrokovati omaglicu ili laganu ošamućenost (sniženi krvni tlak) prilikom dizanja sa stolice ili iz kreveta;
- ako dobijete dugotrajni proljev, savjetujte se sa svojim liječnikom jer to može biti znak upale debelog crijeva;
- ako imate proljev, preporučuje se praćenje Vaše tjelesne težine kako bi se izbjegao moguć prekomjerni gubitak tjelesne težine;

- ako imate povećani gubitak apetita, slabost, iscrpljenost i gubitak tjelesne težine unutar relativno kratkog vremenskog perioda, potrebno je razmisliti o općem liječničkom pregledu, uključujući pretragu jetrene funkcije.

Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaša obitelj/osoba koja se brine o Vama primijeti da se kod Vas razvijaju porivi ili neobuzdana želja da se ponašate na način koji je neuobičajen za Vas ili da se ne možete oduprijeti porivu, nagonu ili iskušenju da napravite nešto što bi moglo naštetiti Vama ili drugima. Ta se ponašanja nazivaju poremećaji kontrole impulsa i mogu uključivati ovisnost o kockanju, pretjerano jedenje ili trošenje, pretjerano pojačan seksualni nagon ili učestala zaokupljenost seksualnim mislima ili osjećajima. Liječnik će možda trebati ponovno razmotriti Vašu terapiju.

S obzirom da se Entakapon Teva tablete uzimaju zajedno s lijekovima na bazi levodope, molimo da pažljivo pročitate upute o lijeku i tih drugih lijekova.

Kada počnete uzimati Entakapon Teva, može biti potrebno prilagođavanje doze drugih lijekova u terapiji Parkinsonove bolesti. Pažljivo slijedite upute vašeg liječnika.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS) je ozbiljna, ali rijetka reakcija na neke lijekove. Može se javiti naročito kada se naglo prekine uzimanje Entakapona Teva i drugih lijekova za terapiju Parkinsonove bolesti ili se njihova doza naglo smanji. Za karakteristike NMS-a vidjeti Dio 4 Moguće nuspojave. Doktor Vam može savjetovati polagano prekidanje liječenja Entakaponom Teva i drugim lijekovima za terapiju Parkinsonove bolesti.

Entakapon Teva uzet s levodopom može izazvati pospanost i može dovesti do toga da ponekad iznenada utonete u san. Ako uočite da Vam se to zbiva, ne smijete voziti niti koristiti alate i strojeve (vidjeti Upravljanje vozilima i strojevima).

Drugi lijekovi i Entakapon Teva

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito obavijestite svog liječnika ako uzimate nešto od sljedećeg:

- rimiterol, izoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfa-metildopa apomorfina;
- antidepressivi: desipramin, maprotilin, venlafaksin, paroksetin;
- varfarin korišten za razrjeđivanje krvi;
- preparati željeza. Entakapon Teva može otežati probavu željeza. Zbog toga ne uzimajte Entakapon Teva i preparate željeza u isto vrijeme. Poslije uzimanja jednog od njih pričekajte najmanje 2 do 3 sata prije uzimanja drugog.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Entakapon Teva nemojte koristiti tijekom trudnoće i dojenja.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Entakapon Teva uzet zajedno s levodopom može sniziti Vaš krvni tlak zbog čega možete osjetiti laganu ošamućenost ili omaglicu. Budite posebno oprezni kada vozite ili koristite alate ili strojeve.

Dodatno, Entakapon Teva uzet s levodopom može izazvati jaku pospanost ili se može dogoditi da iznenada utonete u san.

Nemojte voziti ili upravljati strojevima ako primjetite ove nuspojave.

3. Kako uzimati Entakapon Teva

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Entakapon Teva se uzima zajedno s lijekovima koji sadrže levodopu (lijekovi koji sadrže ili

kombinaciju levodope/karbidope ili kombinaciju levodope/benzerazida). Istovremeno smijete uzimati i druge lijekove za terapiju Parkinsonove bolesti.

Peporučena doza Entakapona Teva je jedna tableta od 200 mg, uz svaku dozu levodope. Najveća preporučena doza je 10 tableta na dan, odnosno 2000 mg Entakapona Teva.

Ako zbog zatajenja bubrega idete na dijalizu, liječnik Vam može reći da povećate vremenski razmak između doza.

Primjena u djece i adolescenata

Iskustvo s Entakaponom Teva u bolesnika mlađih od 18 godina je ograničeno. Stoga se ne preporučuje primjena Entakapona Teva u djece.

Ako uzmete više Entakapona Teva nego što ste trebali

U slučaju predoziranja, odmah se obratite Vašem liječniku, ljekarniku ili najbližoj bolnici.

Ako ste zaboravili uzeti Entakapon Teva

Ako uz dozu levodope zaboravite uzeti Entakapon Teva, nastavite Vaše liječenje uzimanjem sljedeće Entakapon Teva tablete s Vašom sljedećom dozom levodope.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Entakapon Teva

Entakapon Teva nemojte prestati uzimati, osim ako Vam to ne kaže liječnik.

Kad prekinete uzimanje, liječnik će možda morati prilagoditi dozu ostalih lijekova za terapiju Parkinsonove bolesti. Nagli prekid primjene Entakapona Teva i drugih lijekova za terapiju Parkinsonove bolesti može dovesti do nuspojava. Pogledajte dio 2. Upozorenja i mjere opreza.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave izazvane Entakaponom Teva obično su blage do umjerene.

Nuspojave su često izazvane pojačanim učinkom terapije levodopom i najčešće su na početku liječenja. Ako osjetite te nuspojave na početku liječenja Entakaponom Teva, trebate se obratiti svom liječniku koji može odlučiti o prilagođavanju doziranja levodope.

Vrlo često (mogu se javiti u više od jedne na 10 osoba):

- nekontrolirani pokreti sa teškoćama u izvođenju voljnih pokreta (diskinezije);
- mučnina;
- bezopasno crvenkasto-smeđe obojenje mokraće.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- pretjerani pokreti (hiperkinezije), pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti, produženo trajanje grčeva mišića (distonija);
- osjećaj da vam je loše (povraćanje), proljev, bol u trbuhu, zatvor, suhoća usta;
- omaglica, umor, pojačano znojenje, padanje;
- halucinacije (vidjeti/čuti/osjećati/mirisati stvari koje stvarno nisu prisutne), nesanica, živopisni snovi i zbunjenost;
- simptomi srčane ili arterijske bolesti (npr. bol u prsima).

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- srčani udar.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- osipi;
- abnormalni rezultati pretraga jetrene funkcije.

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- uznemirenost;
- smanjeni apetit, gubitak tjelesne težine;
- koprivnjača.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- upala debelog crijeva (kolitis), upala jetre (hepatitis) s požutjelom kožom i bjeloočnicama;
- promjena boje kože, kose, brade i noktiju.

Kad je Entakapon Teva primijenjen u visokim dozama:

U dozama od 1400 do 2000 mg po danu, sljedeće nuspojave su češće:

- nekontrolirani pokreti;
- mučnina;
- bol u trbuhu.

Druge važne nuspojave koje se mogu pojaviti:

- U rijetkim slučajevima, nakon istodobnog uzimanja Entakapona Teva i levodope, može se dogoditi da tijekom dana osjetite prekomjernu pospanost ili da naglo utonete u san;
- NMS je rijetka teška reakcija na lijekove koji se koriste za liječenje poremećaja središnjeg živčanog sustava. Karakteriziran je ukočenošću, trzanjem mišića, drhtavicom, uznemirenošću, smetenošću, komom, visokom tjelesnom temperaturom, povećanom brzinom otkucaja srca i nestabilnim krvnim tlakom;
- rijedak, teški mišićni poremećaj (rabdomioliza) koji uzrokuje bol, osjetljivost i slabost mišića i može dovesti do problema s bubrezima.

Mogli biste osjetiti sljedeće nuspojave:

- Nemogućnost odupiranja porivu da napravite nešto što bi moglo biti štetno, a moglo bi uključivati:
 - snažan poriv za pretjeranim kockanjem, usprkos ozbiljnim posljedicama za Vas osobno ili za Vašu obitelj.
 - promijenjeno ili povećano zanimanje za spolnost i spolne odnose te ponašanje koje u značajnoj mjeri zabrinjava Vas ili druge, primjerice pojačani seksualni nagon.
 - nekontrolirano pretjerano kupovanje ili trošenje.
 - nekontrolirano prejedanje (jedenje velikih količina hrane u kratkom razdoblju) ili kompulzivno jedenje (jedenje više hrane nego što je normalno i potrebno za utaživanje gladi).

Obavijestite svog liječnika ako doživite nešto od gore navedenoga. Liječnik će s Vama razgovarati o načinima za kontroliranje ili umanjivanje simptoma.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Entakapon Teva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na naljepnici spremnika za tablete iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Entakapon Teva sadrži

- Djelatna tvar je entakapon. Jedna filmom obložena tableta sadržava 200 mg entakapona.
- Drugi sastojci u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza, povidon, prethodno geliran škrob, magnezijev stearat, a u ovojnici tablete poli(vinilni alkohol), talk, titanijev dioksid (E171), makrogol, žuti željezov oksid (E172), sojin lecitin, crveni željezov oksid (E172)

Kako Entakapon Teva izgleda i sadržaj pakiranja

Entakapon Teva filmom obložene tablete su svijetlosmeđe, bikonveksne, filmom obložene tablete eliptičnog oblika, duljine oko 18 mm i širine 10 mm, s otisnutom oznakom "E200" na jednoj strani te bez oznake na drugoj strani.

Entakapon Teva je dostupan u HDPE spremnicima za tablete s polipropilenskim zatvaračem s navojem te umetnutim sredstvom za sušenje koje sadrže 30, 60 100 ili 175 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođač

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Mađarska

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
Nizozemska

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305,
74770 Opava-Komarov,
Češka

Teva Operations Poland Sp.z.o.o
ul. Mogilska 80,
31-546, Krakow,
Poljska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland

Ireland

Tel: +44 2075407117

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

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