

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Comtess 200 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg entacapone.

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 0,53 mg sojalecithine en 7,9 mg natrium als bestanddeel van de hulpstoffen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet)

Bruin-oranje, ovale, biconvexe filmomhulde tablet met aan één zijde de inscriptie "COMT".

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Entacapone is geïndiceerd als aanvulling op standaardpreparaten met levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa, voor gebruik bij volwassen patiënten met de ziekte van Parkinson en "end-of-dose" motorische fluctuaties, die niet gestabiliseerd kunnen worden met deze combinaties.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Entacapone dient slechts gebruikt te worden in combinatie met levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa. De informatie bij het voorschrijven van deze levodopapreparaten geldt ook bij het gelijktijdig gebruik met entacapone.

#### Dosering

Een 200 mg tablet wordt ingenomen met elk levodopa/dopa decarboxylaseremmer bevattend preparaat. De maximaal aanbevolen dosering is tienmaal daags 200 mg, dat wil zeggen 2.000 mg entacapone.

Entacapone versterkt de effecten van levodopa. Om de levodopagerelateerde dopaminerge bijwerkingen, bv. dyskinesieën, misselijkheid, braken en hallucinaties, te verminderen, is het daarom vaak noodzakelijk om de levodopadosering aan te passen in de eerste paar dagen tot weken nadat de behandeling met entacapone is ingesteld. De dagdosis levodopa kan met ongeveer 10 tot 30% worden verlaagd door de doseringsintervallen te verlengen en/of door de hoeveelheid levodopa per dosis te verlagen, volgens de klinische conditie van de patiënt.

Indien de behandeling met entacapone wordt gestaakt, is het noodzakelijk om de dosering van andere antiparkinsonpreparaten, met name levodopa, aan te passen om een afdoende controle van de parkinsonsymptomen te bereiken.

Entacapone doet de biologische beschikbaarheid van levodopa meer toenemen (5-10%) uit standaard levodopa/benserazidepreparaten dan uit standaard levodopa/carbidopapreparaten. Daarom kunnen patiënten die behandeld worden met standaard levodopa/benserazidepreparaten waarschijnlijk een

grotere reductie van de levodopadosering krijgen wanneer de entacaponebehandeling wordt gestart.

#### *Nierinsufficiëntie*

Nierinsufficiëntie heeft geen effect op de farmacokinetiek van entacapone. Het is dus niet nodig de dosering aan te passen. Bij patiënten die een dialysebehandeling krijgen, dient echter een langer doseringsinterval overwogen te worden (zie rubriek 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

Zie rubriek 4.3.

#### *Oudere mensen*

Voor oudere mensen hoeft de dosering van entacapone niet te worden aangepast.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Comtess bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Entacapone wordt oraal gebruikt en gelijktijdig met elke levodopa/carbidopa of elke levodopa/benserazide dosis ingenomen.

Entacapone kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2)

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor pinda's of soja of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hepatische insufficiëntie.
- Feochromocytoom.
- Gelijktijdig gebruik van entacapone en niet-selectieve monoamineoxidase- (MAO-A en MAO-B) remmers (bijvoorbeeld fenelzine, tranylcypromine).
- Het gelijktijdig gebruik van een selectieve MAO-A-remmer plus een selectieve MAO-B-remmer en entacapone (zie rubriek 4.5).
- Een voorgeschiedenis van het maligne neurolepticasyndroom (MNS) en/of niet-traumatische rhabdomyolyse.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Rhabdomyolyse als gevolg van ernstige dyskinesieën of maligne neurolepticasyndroom (MNS) wordt zelden gezien bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

MNS, inclusief rhabdomyolyse en hyperthermie, wordt gekarakteriseerd door motorische symptomen (rigiditeit, myoclonus, tremor), veranderingen in de mentale gesteldheid (bijvoorbeeld: agitatie, verwarring, coma), hyperthermie, autonome stoornis (tachycardie, instabiele bloeddruk) en verhoogde serumcreatinefosfokinase. In individuele gevallen kunnen slechts enkele van deze symptomen en/of bevindingen duidelijk aanwezig zijn.

Bij gecontroleerde studies waarin behandeling met entacapone abrupt werd gestaakt zijn noch MNS, noch rhabdomyolyse gerapporteerd in relatie tot de behandeling met entacapone. Sinds het op de markt komen werden geïsoleerde gevallen van MNS gemeld, in het bijzonder na plotselinge vermindering of stopzetting van entacapone en andere bijkomende dopaminerge geneesmiddelen. Wanneer het nodig geacht wordt, dient het stopzetten van entacapone en andere dopaminerge behandeling langzaam te gebeuren en zodra bevindingen en/of symptomen optreden, ondanks het langzaam verminderen van entacapone, kan een verhoging van de levodopa dosering nodig zijn.

Entacapone dient met voorzichtigheid gegeven te worden aan patiënten met ischemische hartaandoeningen.

Door zijn werkingsmechanisme kan entacapone het metabolisme beïnvloeden van geneesmiddelen die een catecholgroep bevatten en de werking daarvan versterken. Hierdoor moet entacapone voorzichtig worden gegeven aan patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die door catechol-O-methyltransferase (COMT) worden gemetaboliseerd, bv. rimiterol, isoprenaline, adrenaline, noradrenaline, dopamine, dobutamine, alfa-methyldopa en apomorfine (zie ook rubriek 4.5).

Entacapone wordt altijd gegeven als aanvulling op een behandeling met levodopa. Daarom dienen de voorzorgsmaatregelen die voor de levodopabehandeling gelden ook in acht te worden genomen bij de behandeling met entacapone. Entacapone doet de biologische beschikbaarheid van levodopa meer toenemen (5–10%) uit standaard levodopa/benserazidepreparaten dan uit standaard levodopa/carbidopapreparaten. Het gevolg hiervan is dat dopaminerge bijwerkingen frequenter kunnen voorkomen wanneer entacapone wordt toegevoegd aan een levodopa/benserazidebehandeling (zie ook rubriek 4.8). Om de levodopa-gerelateerde dopaminerge bijwerkingen te verminderen is het vaak nodig gedurende de eerste dagen tot weken na het starten van de behandeling met entacapone de levodopadoseringen aan te passen, volgens de klinische conditie van de patiënt (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Entacapone kan levodopageïnduceerde orthostatische hypotensie verergeren. Entacapone dient daarom voorzichtig te worden gegeven aan patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken, die orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken.

In klinische studies kwamen ongewenste dopaminerge effecten, bv. dyskinesieën, meer voor bij patiënten die behandeld werden met entacapone en dopamineagonisten (zoals bromocriptine), selegiline of amantidine, wanneer vergeleken werd met patiënten die placebo kregen in diezelfde combinatie. De doses van andere antiparkinsongeneesmiddelen zouden moeten worden aangepast, wanneer de behandeling met entacapone wordt gestart.

Entacapone in combinatie met levodopa werd geassocieerd met slaperigheid en plotse slaapaanvallen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het autorijden of het bedienen van machines (zie ook rubriek 4.7).

Bij patiënten die diarree ondervinden, wordt controle van het gewicht aanbevolen om een mogelijk overmatig gewichtsverlies te vermijden. Langdurige of persisterende diarree optredend tijdens gebruik van entacapone, kan een teken van colitis zijn. In geval van langdurige of persisterende diarree, dient het gebruik van het geneesmiddel stopgezet te worden en dienen een aangepaste medische behandeling en onderzoeken overwogen te worden.

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop geattendeerd te worden dat in het gedrag van patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge behandelingen, zoals Comtess in combinatie met levodopa, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen wordt aanbevolen de behandeling te heroverwegen.

Voor patiënten die lijden aan progressieve anorexie, asthenie en aan gewichtsverlies binnen een relatief korte periode, dient een algemene medische evaluatie, inclusief de leverfunctie, overwogen te worden.

Comtess bevat sojalecithine. Patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat 7,9 mg natrium per tablet. De maximaal aanbevolen dagelijkse dosis (10 tabletten) bevat 79 mg natrium, overeenkomend met 4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij het aanbevolen doseringsschema is geen interactie van entacapone met carbidopa waargenomen. De farmacokinetische interactie met benzerazide is niet onderzocht.

In studies met eenmalige doses bij gezonde vrijwilligers werden geen interacties waargenomen tussen entacapone en imipramine of tussen entacapone en moclobemide. Er werden eveneens geen interacties waargenomen tussen entacapone en selegiline in studies met herhaalde doses bij parkinsonpatiënten. De klinische ervaring van entacapone in combinatie met verschillende geneesmiddelen, waaronder MAO-A-remmers, tricyclische antidepressiva, noradrenalineheropnameremmers, zoals desipramine, maprotiline en venlafaxine en geneesmiddelen die door COMT worden gemetaboliseerd (bv. geneesmiddelen die een catecholgroep bevatten: rimiterol, isoprenaline, adrenaline, noradrenaline, dopamine, dobutamine, alfa-methyldopa, apomorfine en paroxetine), is vooralsnog beperkt. Voorzichtigheid is geboden wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig met entacapone worden gebruikt (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Entacapone kan worden gebruikt met selegiline (een selectieve MAO-B-remmer), maar de dagelijkse dosis van selegiline dient dan echter niet hoger te zijn dan 10 mg.

Entacapone kan in het gastroïntestinale systeem chelaten vormen met ijzer. Entacapone en ijzerpreparaten dienen derhalve met een interval van ten minste 2–3 uur apart te worden ingenomen (zie rubriek 4.8).

Entacapone bindt aan humaan albumine-bindingsplaats-II, waaraan ook verscheidene andere geneesmiddelen, waaronder diazepam en ibuprofen binden. Klinische interactiestudies met diazepam en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen zijn niet uitgevoerd. Volgens *in vitro*-experimenten wordt bij therapeutische concentraties van het geneesmiddel geen significante verdringing verwacht.

Ten gevolge van zijn affiniteit voor cytochroom P450 2C9 *in vitro* (zie rubriek 5.2) zou entacapone mogelijk kunnen interfereren met geneesmiddelen waarvan het metabolisme afhankelijk is van dit isoenzym, zoals S-warfarine. In een interactiestudie bij gezonde vrijwilligers gaf entacapone echter geen wijzigingen in de plasmawaarden van S-warfarine, terwijl de AUC van R-warfarine toenam met gemiddeld 18% [CI<sub>90</sub> 11-26%]. De INR-waarden namen gemiddeld toe met 13% [CI<sub>90</sub> 6-19%]. Controle van INR wordt derhalve aanbevolen wanneer behandeling met entacapone wordt gestart bij patiënten die warfarine krijgen.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er werden geen duidelijke teratogene of primair foetotoxische effecten waargenomen in dierproeven waarbij de blootstelling aan entacapone aanmerkelijk hoger was dan de therapeutische blootstelling. Aangezien er geen ervaring is bij zwangere vrouwen, dient entacapone niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt.

##### Borstvoeding

Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat entacapone wordt uitgescheiden in de moedermelk. De veiligheid van entacapone bij zuigelingen is onbekend. Vrouwen dienen geen borstvoeding te geven gedurende de behandeling met entacapone.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Comtess in combinatie met levodopa kan een grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Entacapone kan samen met levodopa duizeligheid en symptomatische orthostasis veroorzaken. Daarom dient voorzichtigheid betracht te worden bij het autorijden en het bedienen van machines.

Patiënten die behandeld worden met entacapone in combinatie met levodopa en die slaperigheid vertonen en/of plotse slaapaanvallen hebben, moeten opgedragen worden niet met de auto te rijden of geen activiteiten uit te voeren waarbij verminderde alertheid henzelf of anderen kan blootstellen aan ernstig letsel of de dood (bv. machines bedienen), totdat deze aanvallen verdwenen zijn (zie ook rubriek 4.4).

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent voorkomende bijwerkingen die door entacapone worden veroorzaakt zijn gerelateerd aan de verhoogde dopaminerge activiteit en deze effecten treden het meest frequent op aan het begin van de behandeling. De ernst en frequentie van deze bijwerkingen nemen af indien de dosering van levodopa wordt verlaagd. De andere voornaamste categorie bijwerkingen bestaat uit maagdarmlachten, waaronder misselijkheid, braken, buikpijn, obstipatie en diarree. De urine kan door entacapone roodachtig-bruin verkleuren, maar dit is een onschuldig verschijnsel.

De door entacapone veroorzaakte bijwerkingen zijn meestal van lichte tot matige aard. In klinische studies waren de meest voorkomende bijwerkingen die tot staking van de behandeling met entacapone hebben geleid maagdarmlachten (bv. diarree, 2,5%) en een toename van dopaminerge bijwerkingen van levodopa (bv. dyskinesieën, 1,7%).

Dyskinesieën (27%), misselijkheid (11%), diarree (8%), buikpijn (7%) en een droge mond (4,2%) werden significant vaker gemeld bij entacapone dan bij placebo in verzamelde gegevens uit klinische studies met in totaal 406 patiënten die het geneesmiddel namen en 296 patiënten die placebo namen.

Enkele van de bijwerkingen, zoals dyskinesieën, misselijkheid, en buikpijn, kunnen vaker voorkomen bij hogere doseringen (1.400 tot 2.000 mg per dag) dan bij lagere doseringen van entacapone.

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen, hierna vermeld in tabel 1, werden verzameld zowel uit klinische studies met entacapone als sinds de introductie van entacapone op de markt.

**Tabel 1. Bijwerkingen\***

<b>Psychische stoornissen</b>	Vaak: Zeer zelden:	Slapeloosheid, hallucinaties, verwardheid, paroniria Agitatie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Zeer vaak: Vaak:	Dyskinesie Verslechterd parkinsonisme, duizeligheid, dystonie, hyperkinesie
<b>Hartaandoeningen**</b>	Vaak:  Soms:	Ischemische hartaandoeningen anders dan myocardinfarct (bijv. angina pectoris) Myocardinfarct
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Misselijkheid Diarree, buikpijn, droge mond, constipatie, braken Anorexie Colitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Zelden: Niet bekend:	Afwijkende leverfunctietesten Hepatitis met voornamelijk cholestatische kenmerken (zie rubriek 4.4)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Erythemateuze of maculo-papuleuze huiduitslag Urticaria Verkleuringen van de huid, haren, baard en nagels
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Zeer vaak:	Verkleuring van de urine
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vaak: Zeer zelden:	Vermoeidheid, verhoogde transpiratie, vallen Gewichtsverlies

\* Bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie, de meest frequente eerst, gebruik makend van de volgende overeenkomst : Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald, omdat er geen juiste schatting kan worden gemaakt op basis van klinisch onderzoek of epidemiologische studies).

\*\* De incidentie van myocardinfarct en andere ischemische hartaandoeningen (respectievelijk 0,43% en 1,54%) is afgeleid van een analyse van 13 dubbelblinde studies met 2.082 patiënten met “end-of-dose” motorische fluctuaties die entacapone kregen.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Entacapone in combinatie met levodopa werd geassocieerd met geïsoleerde gevallen van buitengewone slaperigheid overdag en plotse slaapaanvallen.

Stoornissen in de impulsbeheersing: Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kan optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge behandelingen, zoals Comtess in combinatie met levodopa (zie rubriek 4.4).

Geïsoleerde gevallen van MNS werden gemeld na plotselinge vermindering of stopzetting van entacapone en andere dopaminerge behandelingen.

Er zijn geïsoleerde gevallen van rabdomyolyse gemeld.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

De postmarketinggegevens bevatten geïsoleerde gevallen van overdosering, waarbij de gerapporteerde hoogste dagelijkse dosis van entacapone 16.000 mg was. De acute symptomen en tekenen in deze gevallen van overdosering omvatten verwardheid, afgenomen activiteit, slaperigheid, hypotonie, huidverkleuring en urticaria. De behandeling van een acute overdosering is symptomatisch.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere dopaminerge middelen, ATC-code: N04BX02.

Entacapone behoort tot een nieuwe therapeutische klasse: de catechol-O-methyltransferase (COMT)-remmers. Het is een reversibele, specifieke en hoofdzakelijk perifeer werkende COMT-remmer bestemd voor gelijktijdige toediening met levodopapreparaten. Entacapone vermindert het metabole verlies van levodopa naar 3-O-methyldopa (3-OMD) door remming van het enzym COMT. Dit leidt tot een hogere levodopa-AUC. De hoeveelheid levodopa die beschikbaar is voor de hersenen neemt toe. Entacapone verlengt derhalve de klinische respons op levodopa.

Entacapone remt voornamelijk in de perifere weefsels het COMT-enzym. De COMT-remming in rode bloedcellen volgt nauwgezet de plasmaconcentraties van entacapone, waarmee de reversibele aard van de COMT-remming duidelijk wordt aangetoond.

#### Klinische studies

In twee fase III dubbel-blinde studies bij in totaal 376 patiënten met de ziekte van Parkinson en “end-of-dose” motorische fluctuaties, is entacapone of placebo gegeven samen met elke dosis levodopa/dopa decarboxylaseremmer. De resultaten zijn weergegeven in tabel 2. In studie I, werd de dagelijkse ON-tijd (uren) gemeten via dagboeken en in studie II de proportie van de dagelijkse ON-tijd.

**Tabel 2. Dagelijkse ON-tijd (Gemiddelde ± S.D.)**

<b>Studie I: Dagelijkse ON-tijd (uren)</b>			
	<b>Entacapone (n=85)</b>	<b>Placebo (n=86)</b>	<b>Vershil</b>
<b>Uitgangswaarde</b>	9,3±2,2	9,2±2,5	
<b>Week 8–24</b>	10,7±2,2	9,4±2,6	1 uur 20 min (8.3%) CI <sub>95%</sub> 45 min, 1 uur 56 min
<b>Studie II: Proportie van de dagelijkse ON-tijd (%)</b>			
	<b>Entacapone (n=103)</b>	<b>Placebo (n=102)</b>	<b>Vershil</b>
<b>Uitgangswaarde</b>	60,0±15,2	60,8±14,0	
<b>Week 8–24</b>	66,8±14,5	62,8±16,80	4.5% (0 uur 35 min) CI <sub>95%</sub> 0,93%; 7,97%

Er werden vergelijkbare afnamen in de OFF-tijd waargenomen.

Het percentage verandering ten opzichte van de uitgangswaarde bij de OFF-tijd was bij studie I –24% in de entacapone-groep en 0% in de placebo-groep. De overeenkomende getallen bij studie II waren –18% en –5%.



## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Algemene eigenschappen van de werkzame stof

#### *Absorptie*

De absorptie van entacapone vertoont grote intra- en interindividuele variaties.

De maximale concentratie ( $C_{max}$ ) in het plasma wordt doorgaans ongeveer één uur na inname van een entacapone-tablet van 200 mg bereikt. Het middel ondergaat een uitgebreid first-pass metabolisme. De biologische beschikbaarheid van entacapone bedraagt ongeveer 35% na een orale dosis. De absorptie van entacapone wordt niet in significante mate door voedsel beïnvloed.

#### *Distributie*

Na absorptie uit het maagdarmkanaal wordt entacapone snel in de perifere weefsels verdeeld met een verdelingsvolume van 20 liter bij steady state ( $V_{d,ss}$ ). Ongeveer 92% van de dosis wordt geëlimineerd gedurende de  $\beta$ -fase met een korte eliminatiehalfwaardetijd van 30 minuten. De totale klaring van entacapone bedraagt ongeveer 800 ml/min.

Entacapone is in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten, hoofdzakelijk aan albumine. In menselijk plasma bedraagt de ongebonden fractie in het therapeutische concentratiebereik ongeveer 2,0%. Bij therapeutische concentraties van entacapone worden andere sterk gebonden middelen (bv. warfarine, salicylzuur, fenylbutazon of diazepam) niet verdrongen en entacapone zelf wordt evenmin in significante mate door deze middelen, bij therapeutische of hogere concentraties, verdrongen.

#### *Biotransformatie*

Een geringe hoeveelheid entacapone, het (*E*)-isomeer, wordt omgezet in zijn (*Z*)-isomeer. Het (*E*)-isomeer is verantwoordelijk voor 95% van de AUC van entacapone. Het (*Z*)-isomeer en sporen van andere metabolieten zijn verantwoordelijk voor de overige 5%.

Gegevens uit *in vitro*-studies waarin humane levermicrosomen werden gebruikt, tonen aan dat entacapone cytochroom P450 2C9 remt ( $IC_{50} \sim 4 \mu M$ ). Entacapone vertoont weinig of geen remming van andere types van P450 isoenzymen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A en CYP2C19) (zie rubriek 4.5).

#### *Eliminatie*

De eliminatie van entacapone vindt hoofdzakelijk plaats via niet-renale metabole routes. Geschat wordt dat 80–90% van de dosis wordt uitgescheiden in de feces, hoewel dit niet is bevestigd bij de mens. Ongeveer 10–20% wordt uitgescheiden in de urine. In de urine worden alleen sporen van entacapone in onveranderde vorm teruggevonden. Het merendeel (95%) van het in de urine uitgescheiden middel wordt geconjugeerd met glucuronzuur. Van de in de urine aangetroffen metabolieten is slechts ongeveer 1% door oxidatie gevormd.

### Kenmerken bij de patiënt

De farmacokinetische eigenschappen van entacapone zijn zowel bij jonge mensen als bij oudere mensen gelijk. Het metabolisme van het geneesmiddel is vertraagd bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse A en B), hetgeen in de absorptie- en in de eliminatiefase tot een verhoogde plasmaconcentratie van entacapone leidt (zie rubriek 4.3). Nierinsufficiëntie heeft geen invloed op de farmacokinetiek van entacapone. Een langer dosisinterval dient echter te worden overwogen bij patiënten die een dialysebehandeling ondergaan.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Bij toxicologische studies met herhaalde doses werd anemie gevonden die waarschijnlijk veroorzaakt werd door de ijzerchelaterende eigenschappen van entacapone. Met betrekking tot de voortplantingstoxiciteit werd bij konijnen, bij blootstelling aan

therapeutische concentraties, een verlaagd foetaal gewicht en een geringe vertraging in de botontwikkeling gevonden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tablet kern

Microkristallijne cellulose

Natriumcroscarmellose

Povidon

Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling

Polyvinyl alcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd

Talk

Macrogol

Sojalecithine

Geel ijzeroxide (E 172)

Rood ijzeroxide (E 172)

Titaandioxide (E 171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Witte flessen van hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) met witte polypropyleen (PP) veiligheidssluitingen met 30, 60, 100 of 175 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/98/082/001-003  
EU/1/98/082/005

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 september 1998

Datum van laatste verlenging: 3 september 2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
FI-24100 Salo  
Finland

Orion Corporation Orion Pharma  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor de vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS EN LABEL OP FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Comtess 200 mg filmomhulde tabletten  
entacapone

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 200 mg entacapone.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat sojalecithine en natrium.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

*Doos*

30 filmomhulde tabletten  
60 filmomhulde tabletten  
100 filmomhulde tabletten  
175 filmomhulde tabletten

*Label op fles*

30 tabletten  
60 tabletten  
100 tabletten  
175 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter. Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**



EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

*Doos*

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland

*Label op fles*

Orion Corporation

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/98/082/001	30 filmomhulde tabletten
EU/1/98/082/002	60 filmomhulde tabletten
EU/1/98/082/003	100 filmomhulde tabletten
EU/1/98/082/005	175 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

comtess 200 mg [enkel op de doos]

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het uniek identificatiekenmerk [enkel op de doos]

## 18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

[enkel op de doos]

PC {nummer}  
SN {nummer}  
<NN {nummer}>

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Comtess 200 mg filmomhulde tabletten**

Entacapone

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Comtess en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Comtess en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Comtess tabletten bevatten entacapone en worden samen met levodopa gebruikt bij de behandeling van de ziekte van Parkinson. Comtess helpt levodopa bij de verlichting van de symptomen van de ziekte van Parkinson. Comtess verlicht de symptomen van de ziekte van Parkinson niet tenzij het samen met levodopa ingenomen wordt.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor entacapone, pinda's, soja of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6;
- als u een bijniertumor heeft (bekend als feochromocytoom; dit kan het risico op ernstige bloeddrukverhogende reacties doen toenemen);
- als u bepaalde antidepressiva gebruikt (vraag uw arts of apotheker of uw antidepressieve geneesmiddel samen met Comtess kan worden gebruikt);
- als u een leverziekte heeft;
- als u ooit geleden heeft aan een zeldzame reactie op antipsychotische medicatie, genaamd maligne neurolepticasyndroom (MNS). Zie rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen" voor de kenmerken van MNS;
- als u ooit geleden heeft aan een zeldzame spierafwijking, genaamd rabdomyolyse, die niet veroorzaakt werd door een verwonding.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u ooit een hartaanval of een andere hartziekte heeft gehad;
- als u een geneesmiddel inneemt dat duizeligheid of een licht hoofd (lage bloeddruk) zou kunnen veroorzaken als u uit een stoel of bed opstaat;
- als u langdurige diarree heeft, want dit kan een teken van ontsteking van de dikke darm zijn;
- als u diarree heeft wordt aanbevolen om uw gewicht te controleren om zo een mogelijk overmatig gewichtsverlies te vermijden;

- als u lijdt aan toenemend verlies van eetlust, slapte, uitputting en aan gewichtsverlies binnen een relatief korte periode, dient een algemene medische beoordeling, inclusief bepaling van de leverfunctie, overwogen te worden.

Vertel het uw arts wanneer u of uw familie/verzorger merkt dat u de neiging of het verlangen ontwikkelt om gedrag te vertonen dat niet bij u past of wanneer u de impuls, aandrang of verleiding niet kunt weerstaan om dingen te doen die uzelf of anderen schade kunnen berokkenen. Dergelijk gedrag wordt een stoornis in de impulsbeheersing genoemd en kan bestaan uit onder andere gokverslaving, overmatig eten of geld uitgeven, een abnormaal grote behoefte aan seks of een toename van seksuele gedachten of gevoelens. Het kan nodig zijn dat uw arts uw behandeling opnieuw beoordeelt.

Aangezien Comtess tabletten samen ingenomen zullen worden met andere levodopa geneesmiddelen, moeten ook de bijsluiters van deze geneesmiddelen zorgvuldig worden doorgelezen.

De dosis van andere geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson, moet mogelijk worden aangepast wanneer u begint met het gebruik van Comtess. Volg de aanwijzingen van uw arts.

Maligne neurolepticasyndroom (MNS) is een ernstige, maar zelden optredende reactie op bepaalde geneesmiddelen en kan vooral optreden wanneer Comtess en andere geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson plotseling worden stopgezet of de dosis plotseling wordt verminderd. Voor de kenmerken van MNS zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”. Uw arts kan u aanraden om de behandeling met Comtess en andere geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson geleidelijk aan te beëindigen.

Comtess samen ingenomen met levodopa, kan slaperigheid veroorzaken en kan u soms plotseling in slaap doen vallen. Als dit gebeurt, mag u niet rijden en mag u geen gereedschap gebruiken of machines bedienen (zie rubriek “Rijvaardigheid en het gebruik van machines”).

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Comtess nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Vertel het uw arts in het bijzonder als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- Rimiterol, isoprenaline, adrenaline, noradrenaline, dopamine, dobutamine, alpha-methyl dopa, apomorfine;
- Antidepressiva, waaronder desipramine, maprotiline, venlafaxine, paroxetine;
- Warfarine, gebruikt om het bloed te verdunnen;
- IJzersupplementen. Comtess kan de vertering van ijzer bemoeilijken. Daarom mag u Comtess en ijzersupplementen niet gelijktijdig innemen. Wacht na de inname van één van de twee geneesmiddelen ten minste 2 tot 3 uur alvorens het andere in te nemen.

#### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Gebruik Comtess niet tijdens de zwangerschap of als u borstvoeding geeft.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### **Rijvaardigheid en gebruik van machines**

Comtess kan samen met levodopa uw bloeddruk verlagen, waardoor u een licht gevoel in uw hoofd kunt krijgen of u zich duizelig kunt voelen. Wees bijzonder voorzichtig wanneer u autorijdt of wanneer u werktuigen of machines bedient.

Bovendien kan Comtess ingenomen met levodopa u zeer suf doen voelen, of kan veroorzaken dat u uzelf soms plotseling in slaap voelt vallen.

U mag geen voertuigen besturen of machines bedienen terwijl u last heeft van deze symptomen.

#### **Comtess bevat sojalecithine en natrium**

Comtess bevat sojalecithine. Dit middel niet gebruiken indien u allergisch bent voor pinda's of soja.

Dit middel bevat 7,9 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per tablet. De maximaal aanbevolen dagelijkse dosis (10 tabletten) bevat 79 mg natrium. Dit komt overeen met 4% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

### 3. Hoe gebruikt u dit middel?

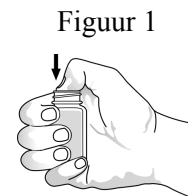
Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Comtess wordt samen gebruikt met geneesmiddelen die levodopa bevatten (ofwel levodopa/carbidopa-ofwel levodopa/benserazidepreparaten). U kunt ook tegelijkertijd andere geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson gebruiken.

De aanbevolen dosering Comtess is één tablet van 200 mg met elke dosis levodopa. De maximaal aanbevolen dosis is 10 tabletten per dag, dat wil zeggen 2.000 mg Comtess.

Als u een dialysebehandeling ondergaat wegens een gestoorde nierfunctie, dan kan uw arts u adviseren om de tijd tussen de doses te verlengen.

Om de fles voor het eerst te openen: open de sluiting, en druk dan met uw duim op de verzegeling tot deze breekt. Zie figuur 1.



#### Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De ervaring met Comtess bij patiënten jonger dan 18 jaar is beperkt. Het gebruik van Comtess bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt daarom niet aangeraden.

#### Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Bij een overdosering dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts, apotheker of met het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

#### Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeet om de Comtess-tablet samen met de dosis levodopa in te nemen, dan moet u verder gaan met de behandeling door de volgende Comtess-tablet met de volgende dosis levodopa in te nemen.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

#### Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Comtess tenzij uw arts u dit gezegd heeft.

Wanneer u stopt, is het mogelijk dat uw arts de dosering van uw andere geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson moet aanpassen. Plotseling stopzetten van zowel Comtess als de andere geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson kan ongewenste bijwerkingen veroorzaken. Zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Doorgaans zijn bijwerkingen veroorzaakt door Comtess mild tot matig.

Sommige bijwerkingen worden vaak veroorzaakt door de toegenomen effecten van de levodopa-behandeling en komen het vaakst voor aan het begin van de behandeling. Wanneer u dergelijke effecten waarneemt aan het begin van de behandeling met Comtess, raadpleeg dan uw arts. Deze kan besluiten om uw dosis levodopa aan te passen.

Zeer vaak (kan optreden bij meer dan 1 op 10 mensen):

- Oncontroleerbare bewegingen, waardoor het moeilijk is om willekeurige bewegingen uit te voeren (dyskinesieën);
- misselijkheid;
- ongevaarlijke rood-bruine verkleuring van de urine.

Vaak (kan optreden bij maximaal 1 op 10 mensen):

- Overmatige bewegingen (hyperkinesieën), verergering van de symptomen van de ziekte van Parkinson, langdurige spierkrampen (dystonie);
- braken, diarree, buikpijn, verstopping, droge mond;
- duizeligheid, vermoeidheid, overmatig zweten, vallen;
- hallucinaties (zien/horen/voelen/ruiken van dingen die er niet zijn), slapeloosheid, levendige dromen en verwarring;
- hart- en slagaderaandoeningen (bijv. pijn op de borst).

Soms (kan optreden bij maximaal 1 op 100 mensen):

- Hartaanval.

Zelden (kan optreden bij maximaal 1 op 1.000 mensen):

- Huiduitslag;
- afwijkende resultaten van leverfunctietesten.

Zeer zelden (kan optreden bij maximaal 1 op 10.000 mensen):

- Agitatie;
- verminderde eetlust, gewichtsverlies;
- netelroos.

Niet bekend (frequentie kan niet vastgesteld worden op basis van beschikbare gegevens):

- Ontsteking van de dikke darm (colitis), ontsteking van de lever (hepatitis) met geel worden van de huid en het wit van de ogen;
- verkleuring van de huid, haren, baard en nagels.

Wanneer hogere doses Comtess gegeven wordt:

Bij doses van 1.400 tot 2.000 mg per dag, komen de volgende bijwerkingen vaker voor:

- Oncontroleerbare bewegingen;
- misselijkheid;
- buikpijn.

Andere belangrijke bijwerkingen die kunnen voorkomen:

- Comtess samen ingenomen met levodopa kan in zeldzame gevallen leiden tot hevige sufheid overdag en tot plotseling in slaap vallen;
- maligne neurolepticasyndroom (MNS) is een zeldzame, ernstige reactie op geneesmiddelen voor de behandeling van aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. Het wordt gekenmerkt door stijfheid, spiertrillingen, beven, agitatie en verwardheid, coma, hoge lichaamstemperatuur, verhoogde hartslag en instabiele bloeddruk;
- een zeldzame ernstige spieraandoening (rabdomyolyse) die pijn, gevoeligheid en zwakte van de spieren veroorzaakt en kan leiden tot nierproblemen;

U kunt last krijgen van de volgende bijwerkingen:

- Niet in staat zijn om de impuls te onderdrukken om iets te doen wat schadelijk kan zijn, bijvoorbeeld:
  - een sterke impuls om veel te gokken, ondanks de ernstige gevolgen die dit voor u of uw familie heeft
  - een veranderde of toegenomen seksuele interesse of gedrag waar u of anderen zich erg bezorgd om maken, bijvoorbeeld een toegenomen behoefte aan seks
  - een onbedwingbare behoefte om veel te kopen of uit te geven
  - eetbuiën (het eten van grote hoeveelheden voedsel in korte tijd) of dwangmatig eten (meer dan normaal eten en meer dan nodig is om uw honger te stillen).

Vertel het uw arts als u merkt dat u dergelijk gedrag vertoont. Hij/zij zal met u overleggen hoe deze verschijnselen behandeld of verminderd kunnen worden.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het flessenetiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is entacapone. Elke tablet bevat 200 mg entacapone.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, povidon en magnesiumstearaat.
- De filmomhulling bevat gedeeltelijk gehydrolyseerd polyvinyl alcohol, talk, macrogol, sojalecithine, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172) en titaandioxide (E171)

### **Hoe ziet Comtess eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Comtess 200 mg filmomhulde tabletten zijn bruin-oranje, ovale tabletten met de inscriptie “COMT” aan één zijde. Ze zijn verpakt in flessen.

Er zijn vier verschillende verpakkingsgrootten (flessen die 30, 60, 100 of 175 tabletten bevatten). Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland



**Fabrikant**

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
FI-24100 Salo  
Finland

Orion Corporation Orion Pharma  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

Orion Corporation  
Tél./Tel: +358 10 4261

**Lietuva**

UAB Orion Pharma  
Tel: +370 5 276 9499

**България**

Orion Corporation  
Тел.: +358 10 4261

**Luxembourg/Luxemburg**

Orion Corporation  
Tél./Tel: +358 10 4261

**Česká republika**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Magyarország**

Orion Corporation  
Tel.: +358 10 4261

**Danmark**

Orion Pharma A/S  
Tlf: +45 8614 0000

**Malta**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Deutschland**

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

**Nederland**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Eesti**

Orion Pharma Eesti OÜ  
Tel: +372 66 44 550

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Orion Corporation  
Τηλ: +358 10 4261

**Österreich**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**España**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Polska**

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

**France**

Orion Corporation  
Tél.: +358 10 4261

**Portugal**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Hrvatska**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**România**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Ireland**

Orion 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

**Κύπρος**

Orion Corporation  
Τηλ: +358 10 4261

**Latvija**

Orion Corporation  
Orion Pharma pārstāvniecība  
Tel: +371 20028332

**Slovenija**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Slovenská republika**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Suomi/Finland**

Orion Corporation  
Puh./Tel: +358 10 4261

**Sverige**

Orion Pharma AB  
Tel: +46 8 623 6440

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).