

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levodopa/karbidopa/entakapon Teva 50 mg/12,5 mg/200 mg filmsko obložene tablete
 Levodopa/karbidopa/entakapon Teva 75 mg/18,75 mg/200 mg filmsko obložene tablete
 Levodopa/karbidopa/entakapon Teva 100 mg/25 mg/200 mg filmsko obložene tablete
 Levodopa/karbidopa/entakapon Teva 125 mg/31,25 mg/200 mg filmsko obložene tablete
 Levodopa/karbidopa/entakapon Teva 150 mg/37,5 mg/200 mg filmsko obložene tablete
 Levodopa/karbidopa/entakapon Teva 200 mg/50 mg/200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

50 mg/12,5 mg/200 mg:	Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg levodope, 12,5 mg karbidope in 200 mg entakapona. <u>Pomožna snov z znanim učinkom</u> Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg brezvodne laktoze.
75 mg/18,75 mg/200 mg:	Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg levodope, 18,75 mg karbidope in 200 mg entakapona. <u>Pomožna snov z znanim učinkom</u> Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg brezvodne laktoze.
100 mg/25 mg/200 mg:	Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg levodope, 25 mg karbidope in 200 mg entakapona. <u>Pomožne snovi z znanim učinkom</u> Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg brezvodne laktoze in 2,1 mg barvila alurno rdeče (E129).
125 mg/31,25 mg/200 mg:	Ena filmsko obložena tableta vsebuje 125 mg levodope, 31,25 mg karbidope in 200 mg entakapona. <u>Pomožna snov z znanim učinkom</u> Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg brezvodne laktoze.
150 mg/37,5 mg/200 mg:	Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg levodope, 37,5 mg karbidope in 200 mg entakapona. <u>Pomožne snovi z znanim učinkom</u> Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg brezvodne laktoze in 2,9 mg barvila karmoizin (E122).
200 mg/50 mg/200 mg:	Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg levodope, 50 mg karbidope in 200 mg entakapona. <u>Pomožna snov z znanim učinkom</u> Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

50 mg/12,5 mg/200 mg:	Okrogla, bikonveksna, svetlo rjava tableta, z oznako "50" na eni strani in brez oznak na drugi strani. Velikost: premer približno 14 mm.
75 mg/18,75 mg/200 mg:	Ovalna, bikonveksna, svetlo oranžna tableta, z oznako "75" na eni strani in brez oznak na drugi strani. Velikost: približno 16x10 mm.
100 mg/25 mg/200 mg:	Podolgovata, bikonveksna, svetlo rdeča tableta, z oznako "100" na eni strani in brez oznak na drugi strani. Velikost: približno 17x9 mm.
125 mg/31,25 mg/200 mg:	Okrogla, bikonveksna, rumenkasto rjava tableta, z oznako "125" na eni strani in brez oznak na drugi strani. Velikost: premer približno 14 mm.
150 mg/37,5 mg/200 mg:	Ovalna, bikonveksna, temno rdeča tableta, z oznako "150" na eni strani in brez oznak na drugi strani. Velikost: približno 16x10 mm.
200 mg/50 mg/200 mg:	Podolgovata, bikonveksna, rjava tableta, z oznako "200" na eni strani in brez oznak na drugi strani. Velikost: približno 17x9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s Parkinsonovo boleznijo in motoričnimi fluktuacijami na koncu odmernega obdobja, ki jih zdravljenje z levodopo/zaviralcem dopa-dekarboksilaze (DDK) ne stabilizira.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Optimalni dnevni odmerek je treba določiti s skrbno titracijo levodope pri vsakem posameznem bolniku. Dnevni odmerek je treba po možnosti optimizirati z uporabo tablet ustrezne jakosti ene od šestih, ki so na razpolago (50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg ali 200 mg/50 mg/200 mg levodopa/karbidopa/entakapon).

Bolnikom je treba razložiti, da naj ob vsakem odmerku vzamejo samo eno tableto zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva. Pri bolnikih, ki dobivajo manj kot 70-100 mg karbidope dnevno, obstaja večja verjetnost pojava navzee in bruhanja. Izkušnje z dnevnim odmerkom karbidope, večjim od 200 mg, so omejene, največji priporočeni dnevni odmerek entakapona pa je 2.000 mg. To pomeni, da znaša največji odmerek 10 tablet zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva na dan v jakostih 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg in 150 mg/37,5 mg/200 mg. Deset tablet zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva 150 mg/37,5 mg/200 mg je enako 375 mg karbidope na dan. V skladu s tem dnevnim odmerkom karbidope je največji priporočeni dnevni odmerek zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva 200 mg/50 mg/200 mg 7 tablet na dan.

Običajno naj bi se zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva uporabljalo pri bolnikih, ki trenutno prejemajo ustrezne odmerke levodope/zaviralca DDK s standardnim sproščanjem in entakapona.

Kako preusmeriti bolnike, ki prejemajo levodopo/zaviralec DDK (karbidopo ali benserazid) in entakapon tablete na zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva

a. Bolniki, ki trenutno prejemajo entakapon in levodopo/karbidopo s standardnim sproščanjem v odmerkih, ki po jakosti ustrezajo tabletam zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva, lahko neposredno preidejo na uporabo tablet Levodopa/karbidopa/entakapon Teva. Na primer bolnik, ki prejema po eno tableto 50 mg/12,5 mg levodope/karbidope z eno tableto entakapona 200 mg 4-krat dnevno, lahko jemlje eno 50 mg/12,5 mg/200 mg tableto zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva 4-krat dnevno namesto običajnih odmerkov levodope/karbidope in entakapona.

b. Ob uvajanju terapije z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Teva pri bolnikih, ki trenutno prejemajo entakapon in levodopo/karbidopo v odmerkih, ki se razlikujejo od tablet zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva 50 mg/12,5 mg/200 mg (ali 75 mg/18,75 mg/200 mg ali 100 mg/25 mg/200 mg ali 125 mg/31,25 mg/200 mg ali 150 mg/37,5 mg/200 mg ali 200 mg/50 mg/200 mg), je treba za doseg optimalnega kliničnega odziva odmerjanje zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva skrbno titrirati. Ob uvedbi zdravljenja je treba zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva prilagoditi tako, da kar najboljše odgovarja skupnemu do tedaj uporabljanemu dnevni odmerku levodope.

c. Ko se zdravljenje z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Teva uvaja pri bolnikih, ki trenutno prejemajo entakapon in levodopo/benserazid s standardnim sproščanjem, je treba odmerjanje levodope/benserazida eno noč ukiniti in naslednje jutro začeti dajati zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva. Začetni odmerek zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva naj zagotavlja enako ali nekoliko (5-10 %) večjo količino levodope.

Kako preusmeriti bolnike, ki trenutno ne prejemajo entakapona, na zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva

O uvedbi zdravljenja z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Teva z odmerki, ki ustrezajo obstoječi terapiji, velja razmisliti pri nekaterih bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in motoričnimi fluktuacijami na koncu odmernega obdobja, ki jih trenutno zdravljenje s standardnim sproščanjem levodope/zaviralca DDK ne stabilizira. Neposreden prehod z levodope/zaviralca DDK na zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva pa ni priporočljiv pri bolnikih z diskinezijo ali pri tistih z dnevnim odmerkom levodope nad 800 mg. Pri takih bolnikih je priporočljivo pred preходом na zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva uvesti zdravljenje z entakaponom kot samostojnim zdravljenjem (entakapon v obliki tablet), odmerek levodope pa po potrebi prilagoditi.

Entakapon poveča učinek levodope. Zato bo morda potrebno v prvih dneh oziroma prvih tednih po uvedbi zdravljenja z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Teva, zlasti pri bolnikih z diskinezijo zmanjšati odmerek levodope za 10-30 %. Dnevni odmerek levodope se lahko zmanjša s podaljšanjem odmernega obdobja in/ali z zmanjšanjem količine levodope na odmerek, glede na klinično stanje bolnika.

Prilagajanje odmerka med zdravljenjem

Kadar je potreben večji odmerek levodope, se je treba odločiti za pogostejše odmerjanje in/ali uporabiti zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva drugačne jakosti, seveda v mejah priporočenega odmerjanja.

Kadar je potreben manjši odmerek levodope, se skupni dnevni odmerek zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva zmanjša bodisi z manj pogostimi odmerki, tako da se podaljša interval med posameznimi odmerki, ali pa z uporabo zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva manjše jakosti.

Če se sočasno s tabletami zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva uporabljajo druga zdravila z levodopo, je treba upoštevati priporočila o največjem dovoljenem odmerjanju.

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Teva: Če je zdravljenje z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Teva (levodopa/karbidopa/entakapon) prekinjeno, bolnik pa namesto tega začne prejemati terapijo z levodopo/zaviralcem DDK brez entakapona, je treba za doseg zadovoljive ravni obvladovanja parkinsonskih simptomov prilagoditi odmerjanje drugih antiparkinsonikov, zlasti levodope.

Pediatrična populacija: Varnost in učinkovitost zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva pri otrocih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starostniki: Prilagajanje odmerka zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva pri starostnikih ni

potrebno.

Okvara jeter: Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter se priporoča previdnost pri uporabi zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva. Lahko da bo potrebno zmanjšati odmerek (glejte poglavje 5.2). Za hudo okvaro jeter glejte poglavje 4.3.

Okvara ledvic: Okvara ledvic ne vpliva na farmakokinetiko entakapona. Študije, v katerih bi posebej preučevali farmakokinetiko levodope in karbidope pri bolnikih z ledvično insuficienco niso bile izvedene, zato je potrebna previdnost pri dajanju zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva bolnikom s hudo okvaro ledvic kot tudi tistim, ki se zdravijo z dializo (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Tableto se vzame peroralno, s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Ena tableta vsebuje enkratni terapevtski odmerek, tablete pa se lahko jemlje le cele.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- huda okvara jeter,
- glavkom z zaprtim zakotjem,
- feokromocitom,
- sočasna uporaba zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva z neselektivnimi zaviralci monoamino oksidaze (MAO-A in MAO-B) (npr. fenelzin, tranilcipromin),
- sočasna uporaba s selektivnim zaviralcem MAO-A in selektivnim zaviralcem MAO-B (glejte poglavje 4.5),
- nevroleptični maligni sindrom (NMS) in/ali netravmatska rabdomioliza v preteklosti.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- Zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva se ne priporoča za zdravljenje ekstrapiramidnih reakcij, ki jih povzročajo zdravila.
- Previdnost je potrebna tudi pri dajanju zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva bolnikom z ishemično boleznijo srca, s hudo kardiovaskularno ali pljučno boleznijo, bronhialno astmo, boleznijo ledvic ali žlez z notranjim izločanjem, kot tudi tistim, ki so kdaj v preteklosti imeli želodčno razjedo ali konvulzije.
- Pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta, ki imajo rezidualne preddvorne nodalne ali prekatne motnje srčnega ritma, je treba delovanje srca še posebej skrbno spremljati v obdobju prilagajanja začetnega odmerka.
- Vse bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Teva, je treba skrbno spremljati, če bi prišlo do psihičnih sprememb, depresije s samomorilnimi nagnjenji ter drugih resnih oblik antisocialnega vedenja. Pri zdravljenju bolnikov s preteklo ali obstoječo psihozo je potrebna previdnost.
- Sočasno dajanje antipsihotikov, ki delujejo kot zaviralci dopaminskih receptorjev, zlasti pa antagonistov receptorjev D₂, zahteva previdnost, bolnika pa je treba skrbno spremljati, če bi prišlo do izgube antiparkinsonskega učinka ali poslabšanja parkinsonskih simptomov.
- Bolniki s kroničnim glavkomom odprtega zakotja se ob primerni previdnosti lahko zdravijo z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Teva, pod pogojem, da je intraokularni tlak dobro obvladovan in da bolnika skrbno spremljamo, če bi se pojavile spremembe v intraokularnem tlaku.
- Zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo. Zato je potrebna previdnost pri dajanju zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva bolnikom, ki jemljejo druga zdravila, ki lahko povzročajo ortostatsko hipotenzijo.
- Entakapon v kombinaciji z levodopo povezujejo s pojavom somnolence in nenadnega spanca pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, zaradi česar je potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju s stroji (glejte poglavje 4.7).
- V kliničnih študijah so bili neželeni dopaminergični učinki (npr. diskinezija) pogostejši pri bolnikih, ki so prejeli entakapon in agoniste dopamina (kot je bromokriptin), selegilin ali

- amantadin, kot pa pri tistih, ki so prejeli to kombinacijo s placebom. Kadar zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva nadomešča terapijo pri bolniku, ki trenutno ne prejema entakapona, bo odmerke drugih antiparkinsonskih zdravil morda treba ustrezno prilagoditi.
- Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo redko opažajo pojav rabdomiolize, ki je posledica hude diskinezije ali malignega nevroleptičnega sindroma (NMS). Zato je treba vsako nenadno zmanjšanje odmerka ali ukinitve levodope skrbno spremljati, zlasti pri bolnikih, ki prejema tudi nevroleptike. Za NMS, vključno z rabdomiolizo in hipertermijo, so značilni motorični simptomi (otrplost, mioklonus, tremor), spremembe duševnega stanja (npr. agitacija, zmedenost, koma), hipertermija, disfunkcija avtonomnega živčevja (tahikardija, labilen krvni tlak) in zvišana vrednost serumske kreatin fosfokinaze. V posameznih primerih so lahko prisotni le nekateri od teh simptomov in/ali izsledkov preiskav. Za ustrezno obravnavo NMS je pomembna zgodnja diagnoza. Ob nenadni ukinitvi antiparkinsonikov poročajo o pojavu sindroma, podobnega malignemu nevroleptičnemu sindromu, ki vključuje otrplost mišic, zvišano telesno temperaturo, duševne spremembe in zvišane vrednosti serumske kreatin fosfokinaze. V kontroliranih študijah z nenadno ukinitvijo entakapona ne poročajo o pojavu bodisi NMS, bodisi rabdomiolize v povezavi z entakaponskim zdravljenjem. Od uvedbe entakapona na tržišče poročajo o posameznih primerih NMS, zlasti po nenadnem zmanjšanju ali ukinitvi entakapona in drugih sočasnih dopaminergičnih zdravil. Kadar je to potrebno, naj se zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva nadomesti z levodopo in zaviralcem DDK brez entakapona ali drugega dopaminergičnega zdravljenja postopoma, morda pa bo tudi potrebno povečati odmerek levodope.
 - Če je potrebna splošna anestezija, se lahko terapija z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Teva nadaljuje vse dokler sme bolnik jemati tekočine in zdravila peroralno. Če je treba terapijo začasno prekiniti, se lahko zdravljenje z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Teva nadaljuje z enakim režimom odmerjanja kot pred prekinitvijo takoj, ko je možna peroralna aplikacija.
 - Med dolgotrajnejšim zdravljenjem z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Teva je priporočljivo občasno testirati delovanje jeter, srčno-žilnega sistema in ledvic.
 - Da ne bi prišlo do čezmerne izgube telesne mase, je pri bolnikih z diarejo priporočljivo spremljati telesno maso. Dolgotrajna ali trdovratna diareja, do katere pride med uporabo entakapona, je lahko znak kolitisa. V primeru dolgotrajne ali trdovratne diareje je treba zdravljenje prekiniti in razmisliti o ustreznem zdravljenju in preiskavah.
 - Bolnike je treba redno spremljati zaradi možnosti razvoja motenj pri obvladovanju impulzov. Bolnike in njihove skrbnike je treba opozoriti, da pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravljenji, ki vsebujejo levodopo, vključno z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Teva, lahko pride do vedenjskih simptomov, ki so znak motenj pri obvladovanju impulzov, kar vključuje patološko hazardiranje, povečan libido, hiperseksualnost, kompulzivno zapravljanje ali nakupovanje, prenajedanje in kompulzivno prenajedanje. Če pride do takih simptomov, je treba preveriti ustreznost zdravljenja.
 - Za bolnike, ki izkusijo progresivno anoreksijo, astenijo ali zmanjšanje telesne mase v relativno kratkem obdobju, je treba razmisliti o splošnem zdravniškem pregledu, vključno z delovanjem jeter.
 - Levodopa/karbidopa lahko povzročita lažno pozitivne rezultate, če se za testiranje ketonov uporablja testni trak. S prevretjem urinskega vzorca se tej reakciji ne izognemo. Uporaba metod z glukoza-oksidozom lahko povzroči lažno negativne rezultate za glikozurijo.
 - Zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati.
 - Zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva 100 mg/25 mg/200 mg vsebuje barvilo alurno rdeče (E129). Lahko povzroči alergijske reakcije.
 - Zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva 150 mg/37,5 mg/200 mg vsebuje barvilo karmoizina (E122). Lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Drugi antiparkinsoniki: Do sedaj niso znane nobene interakcije, ki bi omejevale sočasno uporabo standardnih antiparkinsonikov in zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva. Veliki odmerki entakapona lahko vplivajo na absorpcijo karbidope. Vendar pa ob priporočenem terapevtskem režimu (200 mg entakapona do 10-krat dnevno) niso opazili nobenih interakcij s karbidopo.

Interakcije med entakaponom in selegilinom so proučevali v študijah z večkratnimi odmerki pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so bili zdravljeni z levodopo/zaviralcem DDK, in niso ugotovili nobenih interakcij. Ob sočasni uporabi z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Teva skupni dnevni odmerek selegilina ne sme presežati 10 mg.

Previdnost je potrebna, kadar se sočasno z levodopo uporabljajo naslednje zdravilne učinkovine.

Antihipertenzivi: Kadar se levodopa uvede v zdravljenje bolnikov, ki že prejemajo antihipertenzive, lahko pride do simptomatske posturalne hipotenzije. Morda bo potrebno prilagoditi odmerek antihipertenziva.

Antidepresivi: Redka poročila navajajo reakcije, ki vključujejo hipertenzijo in diskinezijo v povezavi s sočasno uporabo tricikličnih antidepresivov in levodope/karbidope. Interakcije med entakaponom in imipraminom ter med entakaponom in moklobemidom so proučevali v študijah z enkratnimi odmerki pri zdravih prostovoljcih. Farmakodinamičnih interakcij niso opazili. Znatno število bolnikov s Parkinsonovo boleznijo so zdravili s kombinacijo levodope, karbidope in entakapona ter mnogimi zdravilnimi učinkovinami, vključno z zaviralci MAO-A, tricikličnimi antidepresivi, zaviralci ponovnega privzema noradrenalina, kot so dezipramin, maprotilin in venlafaksin, ter zdravila, ki se presnavljajo preko COMT (npr. učinkovine, ki imajo v svoji strukturi katehol, paroksetin). Farmakodinamičnih interakcij niso opazili. Vseeno pa je potrebna previdnost, kadar se ta zdravila uporabljajo sočasno z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Teva (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Druge zdravilne učinkovine: Antagonisti dopaminskih receptorjev (npr. nekateri antipsihotiki in antiemetiki), fenitoin in papaverin lahko zmanjšajo terapevtski učinek levodope. Bolnike, ki jemljejo ta zdravila poleg zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva, je treba skrbno spremljati zaradi morebitnega zmanjšanja terapevtskega odziva.

Ker ima entakapon afiniteto za citokrom P450 2C9 *in vitro* (glejte poglavje 5.2), lahko zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva potencialno vpliva na delovanje učinkovin, katerih presnova je odvisna od tega izoencima, kot je to S-varfarin. Vendar pa v študiji interakcij pri zdravih prostovoljcih entakapon ni povzročil spremembe plazemskih koncentracij S-varfarina, medtem ko so se vrednosti AUC R-varfarina zvečale v povprečju za 18 % [CI90 11-26 %]. Vrednosti INR so se zvečale v povprečju za 13 % [CI90 6-19 %]. Zato je pri bolnikih, ki prejemajo varfarin, ob uvedbi zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva priporočljivo spremljati vrednost INR.

Druge oblike interakcij: Ker levodopa tekmuje z nekaterimi aminokislinami, je lahko pri nekaterih bolnikih, ki uživajo visoko proteinsko dieto, absorpcija zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva motena.

Levodopa in entakapon lahko v prebavnem traktu tvorita kelate z železom. Zato je treba pri jemanju zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva in železovih pripravkov upoštevati najmanj 2-3 urni razmik (glejte poglavje 4.8).

Podatki in vitro: Entakapon se veže na vezavno mesto II v humanem albuminu, kamor se vežejo še mnoga druga zdravila, vključno z diazepamom in ibuprofenom. *In vitro* študije kažejo, da ob terapevtskih koncentracijah zdravila ni pričakovati pomembnega izpodrivanja. Skladno s tem do sedaj niso bile ugotovljene tovrstne interakcije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi kombinacije levodope/karbidope/entakapona pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv posameznih učinkovin na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za človeka ni znano. Zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če koristi za mater odtehtajo morebitno tveganje za plod.

Dojenje

Levodopa se izloča v materino mleko. Zdravljenje z levodopo dokazano zavira dojenje. Karbidopa in entakapon sta se izločala v mleko živali, ni pa znano, ali se izločata tudi v materino mleko. Varnost levodope, karbidope ali entakapona za dojenčke in otroke ni znana. Med zdravljenjem z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Teva ženske ne smejo dojeti.

Plodnost

V predkliničnih študijah s samo entakaponom, karbidopo ali levodopo niso opazili neželenih učinkov na plodnost. Študij na živalih o vplivu kombinacije entakapona, levodope in karbidope na plodnost niso opravili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Levodopa/karbidopa/entakapon Teva ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Levodopa, karbidopa in entakapon skupaj lahko povzročajo omotico in simptomatski ortostatizem. Zato je pri vožnji in upravljanju s stroji potrebna previdnost.

Bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Teva in navajajo pojav somnolence in epizod nenadnega spanca, je treba odsvetovati, da vozijo ali se udeležujejo v dejavnostih, pri katerih lahko zaradi zmanjšane pozornosti sebe ali druge izpostavijo nevarnosti resne poškodbe ali smrti (npr. upravljanje s stroji), vse dokler te epizode ne minejo (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri levodopi/karbidopi/entakaponu, so diskinezija, ki se pojavi pri približno 19 % bolnikov; gastrointestinalni simptomi vključno z navzeo, ki se pojavi pri 15 % bolnikov, in diarejo, ki se pojavi pri 12 % bolnikov; bolečina mišic, mišično-skeletna bolečina in bolečina vezivnega tkiva, ki se pojavijo pri približno 12 % bolnikov; neškodljivo rdečkastorjavo obarvanje urina (kromaturija), ki se pojavi pri približno 10 % bolnikov. Resne primere gastrointestinalne krvavitve (občasno) in angioedema (redko) so zabeležili v kliničnih preskušanjih z levodopo/karbidopo/entakaponom ali entakaponom v kombinaciji z levodopo/zaviralcem DDK. Pri levodopi/karbidopi/entakaponu se lahko pojavijo naslednji resni neželeni učinki: hepatitis s pretežno holestatskimi značilnostmi, rabdomioliza in nevroleptični maligni sindrom, čeprav v podatkih s kliničnih preskušanj niso zabeležili nobenega primera.

b. Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki v nadaljevanju, naštetih v preglednici 1, so bili zbrani iz združenih podatkov v enajstih dvojno slepih kliničnih preskušanj, ki so zajela 3.230 bolnikov (1.810 zdravljenih z levodopo/karbidopo/entakaponom ali entakaponom v kombinaciji z levodopo/zaviralcem DDK in 1.420 zdravljenih s placebom v kombinaciji z levodopo/zaviralcem DDK ali kabergolinom v kombinaciji z levodopo/zaviralcem DDK), in iz podatkov v obdobju trženja, od uvedbe entakapona za kombinirano uporabo z levodopo/zaviralcem DDK.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti po naslednjem dogovoru: Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti, saj ustrezna ocena iz kliničnih preskušanj ali epidemioloških študij ni mogoča).

Preglednica 1. Neželeni učinki

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti:	anemija
Občasni:	trombocitopenija

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: zmanjšanje telesne mase*, zmanjšanje apetita*

Psihiatrične motnje

Pogosti: depresija, halucinacije, stanje zmedenosti*, nenormalne sanje*, anksioznost, nespečnost

Občasni: psihoza, agitacija*

Neznana pogostnost: samomorilno vedenje

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: diskinezija*

Pogosti: poslabšanje parkinsonizma (npr. bradikinezija)*, tremor, fenomen vklop/izklop, distonija, duševna motnja (npr. motnja pomnjenja, demenca), somnolenca, omotica*, glavobol

Neznana pogostnost: nevroleptični maligni sindrom*

Očesne bolezni

Pogosti: zamegljen vid

Srčne bolezni

Pogosti: dogodki ishemične srčne bolezni razen miokardnega infarkta (npr. angina pektoris)***, nepravilen srčni ritem

Občasni: miokardni infarkt**

Žilne bolezni

Pogosti: ortostatska hipotenzija, hipertenzija

Občasni: gastrointestinalna krvavitev

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: dispneja

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: diareja*, navzea*

Pogosti: zaprtost*, bruhanje*, dispepsija, abdominalna bolečina in nelagodje*, suha usta*

Občasni: kolitis*, disfagija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: nenormalni testi delovanja jeter*

Neznana pogostnost: hepatitis s pretežno holestatskimi značilnostmi (glejte poglavje 4.4)*

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaj*, hiperhidroza

Občasni: obarvanje, razen urina (npr. kože, nohtov, las, znoja)*

Redki: angioedem

Neznana: urtikarija*

Bolezni mišično-skeletnega sistema

Zelo pogosti: bolečina mišic, mišično-skeletna bolečina in bolečina vezivnega tkiva*

Pogosti: mišični spazmi, artralgiya

Neznana pogostnost: rabdomioliza*

Bolezni sečil

Zelo pogosti: kromaturija*

Pogosti: okužba sečil

Občasni: zastajanje urina

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: bolečina v prsih, periferni edem, padci, težave pri hoji, astenija, utrujenost
 Občasni: splošno slabo počutje

*Neželeni učinki, ki se v glavnem pripisujejo entakaponu ali so z entakaponom pogostejši (z razliko v pogostnosti vsaj 1 % po podatkih iz kliničnih preskušanj) kot samo z levodopo/zaviralcem DDK. Glejte poglavje c.

**Stopnja pogostnosti miokardnega infarkta in drugih dogodkov ishemičnih srčnih bolezni (0,43 % in 1,54 %) so izpeljani iz analize 13 dvojno slepih študij, ki so zajemale 2.082 bolnikov z motoričnimi fluktuacijami na koncu odmernega obdobja ob prejetju entakapona.

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki se pripisujejo pretežno entakaponu ali pa so z njim bodisi bolj pogosti kot samo z levodopo/zaviralcem DDK, so označeni z zvezdico v preglednici 1, poglavje 4.8b. Nekateri od teh neželenih učinkov so povezani z večjo dopaminergično aktivnostjo (npr. diskinezija, navzea in bruhanje) in se pogosto pojavijo ob začetku zdravljenja. Zmanjšanje odmerka levodope zmanjša resnost in pogostnost teh dopaminergičnih reakcij. Znano je, da se lahko nekateri neželeni učinki pripišejo neposredno zdravilni učinkovini entakapon, vključno z diarejo in rdečkastorjavim obarvanjem urina. V nekaterih primerih povzroči entakapon tudi obarvanje npr. kože, nohtov, las in znoja. Drugi neželeni učinki z zvezdico v preglednici 1, poglavje 4.8b, so označeni na podlagi bodisi pogostejše pojavnosti (pri čemer je razlika v pogostnosti vsaj 1 %) v podatkih iz kliničnih preskušanj z entakaponom kot samo z levodopo/zaviralcem DDK ali posameznih primerov varnostnih poročil, prejetih po uvedbi entakapona na trg.

Redko so se ob levodopi/karbidopi pojavile konvulzije, vendar pa vzročna zveza z levodopo/karbidopo ni bila potrjena.

Motnje pri obvladovanju impulzov: Pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravilji, ki vsebujejo levodopo, vključno z zdravilom Levodopa/karbidopa/entakapon Teva, lahko pride do patološkega hazardiranja, povečanega libida, hiperseksualnosti, kompulzivnega zapravljanja ali nakupovanja, prenajanja ali kompulzivnega prenajanja (glejte poglavje 4.4).

Entakapon v povezavi z levodopo povezujejo s posameznimi primeri pretirane somnolence čez dan in epizod nenadnega spanca.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki v obdobju trženja vključujejo posamične primere prevelikega odmerjanja s poročanim najvišjim dnevnim odmerkom levodope najmanj 10.000 mg in entakapona najmanj 40.000 mg. Akutni simptomi in znaki teh primerov prevelikega odmerjanja zajemajo agitacijo, zmedenost, komo, bradikardijo, ventrikularno tahikardijo, obliko dihanja Cheyne-Stokes, obarvanje kože, jezika, očne

veznice in kromaturijo. Ukrepi pri akutnem prevelikem odmerjanju zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva so podobni kot pri akutnem prevelikem odmerjanju levodope. Vendar pa piridoksin ni učinkovit kot protisredstvo za delovanje levodope/karbidope/entakapona. Svetuje se hospitalizacija s splošnimi podpornimi ukrepi, takojšnjim izpiranjem želodca in večkratnimi odmerki aktivnega oglja v času zdravljenja. To lahko pospeši odstranjevanje entakapona s tem, da zmanjšuje njegovo absorpcijo/resorpcijo iz prebavnega trakta.

Ustreznost delovanja dihal, krvnega obtoka in ledvic je treba skrbno nadzorovati in po potrebi uvesti odgovarjajoče podpirne ukrepe. Uvesti je treba tudi nadzor z EKG in bolnika skrbno spremljati zaradi morebitnega pojava aritmij. Po potrebi je treba uvesti zdravljenje z ustreznimi antiaritmiki. Upoštevati je treba možnost, da je bolnik poleg levodope/karbidope/entakapona vzel še druga zdravila. Koristnost dialize pri zdravljenju prevelikega odmerjanja ni znana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki, dopa in njeni derivati, oznaka ATC: N04BA03

V skladu z dosedanjimi ugotovitvami so simptomi Parkinsonove bolezni povezani z izgubo dopamina v progastem telesu (corpus striatum). Dopamin ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Levodopa, predhodnik v sintezi dopamina, prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in lajša simptome bolezni. Ker se levodopa večinoma presnavlja periferno, le majhen delež odmerka doseže osrednje živčevje, kadar se levodopa uporablja brez zaviralcev encimov, ki sodelujejo v presnovi.

Karbidopa in benserazid sta periferna zaviralca DDK, ki zmanjšujeta periferno presnovo levodope v dopamin, zaradi česar je večja količina levodope na razpolago v možganih. Kadar se dekarboksilacija levodope zmanjša s pomočjo sočasne uporabe zaviralca DDK, se lahko uporabi manjši odmerek levodope, s tem pa se zmanjša pogostnost neželenih učinkov, kot je npr. navzea.

Po zavrtju dekarboksilaze z zaviralcem DDK postane katehol-*O*-metiltransferaza (COMT) glavna periferna pot presnove, ki katalizira pretvorbo levodope v 3-*O*-metildopo (3-OMD), potencialno škodljiv presnovek levodope. Entakapon je reverzibilen, specifičen in pretežno periferno delujoč zaviralec COMT, ki je namenjen sočasni uporabi z levodopo. Entakapon upočasnjuje izločanje levodope iz krvnega obtoka, kar ima v farmakokinetičnem profilu levodope za posledico povečano površino pod krivuljo (AUC). Skladno s tem je klinični odziv na vsak posamezni odmerek levodope močnejši in dolgotrajnejši.

Dokazi o terapevtskih učinkih levodope/karbidope/entakapona temeljijo na dveh dvojno slepih študijah III. faze, v katerih je 376 bolnikov s Parkinsonovo boleznijo in motoričnimi fluktuacijami na koncu odmernega obdobja ob vsakem odmerku levodope/zaviralca DDK prejelo bodisi entakapon ali placebo. Dnevni interval učinkovanja zdravila z ali brez entakapona so bolniki beležili v domači dnevnik. V prvi študiji je entakapon povečal dnevno trajanje obdobja učinkovanja (»ON«) za 1 h 20 min (CI 95 % 45 min, 1 h 56 min) glede na izhodiščne vrednosti. To je odgovarjalo povečanju deleža dnevnega trajanja tega obdobja za 8,3 %. Skladno s tem se je dnevno trajanje intervala, ko zdravilo ni delovalo, (»OFF«) pri skupini z entakaponom skrajšalo za 24 %, pri skupini s placebom pa za 0 %. V drugi študiji se je povprečni delež dnevnega trajanja obdobja »ON« povečal za 4,5 % (CI 95 % 0,93 %, 7,97 %) glede na izhodiščne vrednosti. To odgovarja srednjemu povečanju dnevnega trajanja obdobja »ON« za 35 min. Skladno s tem se je dnevno trajanje obdobja »OFF« pri skupini z entakaponom skrajšalo za 18 %, pri skupini s placebom pa za 5 %. Ker so učinki tablet levodopa/karbidopa/entakapon enaki kot pri tabletah entakapona 200 mg, uporabljenih sočasno z zdravili karbidope/levodope s standardnim sproščanjem v odgovarjajočih odmerkih, so ti rezultati uporabni tudi za prikaz učinkov levodope/karbidope/entakapona.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Glavne značilnosti zdravilnih učinkovin

Absorpcija/porazdelitev: Obstajajo znatne interindividualne in intraindividualne razlike v absorpciji levodope, karbidope in entakapona. Tako levodopa kot entakapon se hitro absorbirata in izločata. V primerjavi z levodopo se karbidopa absorbira in izloča nekoliko počasneje. Pri samostojni aplikaciji brez ostalih dveh zdravilnih učinkovin je bila biološka uporabnost levodope 15-33 %, karbidope 40-70 % in entakapona 35 % (pri peroralnem odmerku 200 mg). Obroki, ki vsebujejo veliko nevtralnih aminokislin, lahko upočasnijo ali zmanjšajo absorpcijo levodope. Hrana bistveno ne vpliva na absorpcijo entakapona. Volumen porazdelitve tako levodope (V_d 0,36-1,6 l/kg) kot entakapona (V_{dss} 0,27 l/kg) je zmerno majhen, medtem ko za karbidopo ni podatkov.

Levodopa se le v manjši meri veže na proteine v plazmi (približno 10-30 %), karbidopa pa v približno 36 %, medtem ko se entakapon veže na proteine v plazmi v veliki meri (približno 98 %) – pretežno na serumski albumin. V terapevtskih koncentracijah entakapon ne izpodriva drugih zdravilnih učinkovin, ki se vežejo v velikem odstotku (npr. varfarin, salicilna kislina, fenilbutazon ali diazepam), niti ga nobena od teh učinkovin v terapevtskih ali tudi višjih koncentracijah bistveno ne izpodriva.

Biotransformacija in izločanje: Levodopa se v veliki meri presnavlja v različne presnovke, pri čemer sta najpomembnejši presnovni poti dekarboksilacija z dopa-dekarboksilazo (DDK) in O-metilacija s katehol-O-metiltransferazo (COMT).

Karbidopa se presnavlja v dva glavna presnovka, ki se izločata v urinu v obliki glukuronida in nekonjugiranih spojin. Karbidopa v nespremenjeni obliki predstavlja 30 % vseh oblik, ki se izločajo v urinu.

Entakapon se skoraj v celoti presnovi, preden se izloči z urinom (10-20 %) in preko žolča/blata (80-90 %). Glavna presnovna pot je glukuronizacija entakapona in njegovega aktivnega presnovka cis-izomera, ki predstavlja približno 5 % celotne količine v plazmi.

Celokupen očistek levodope se giblje v razponu med 0,55-1,38 l/kg/h, entakapona pa okrog 0,70 l/kg/h. Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je 0,6-1,3 ure za levodopo, 2-3 ure za karbidopo in 0,4-0,7 ur za entakapon, ob samostojni aplikaciji vsakega posameznega zdravila.

Zaradi kratkega razpolovnega časa izločanja ob ponovnih aplikacijah ne prihaja do večjega kopičenja levodope ali entakapona.

Podatki *in vitro* študij, v katerih so uporabili mikrosomske preparate iz človeških jeter kažejo, da entakapon zavira citokrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Zaviralni učinek entakapona na druge vrste izoencimov P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A in CYP2C19) pa je bil majhen ali ga sploh ni bilo (glejte poglavje 4.5).

Značilnosti pri bolnikih

Starostniki: Kadar se levodopo daje brez karbidope in entakapona, je pri starostnikih njena absorpcija večja, izločanje pa počasnejše kot pri mlajših osebah. Vendar pa je pri kombinaciji karbidope z levodopo absorpcija levodope pri starejših in pri mlajših podobna, medtem ko je vrednost AUC pri starejših še vedno 1,5-krat večja zaradi starostno pogojenega zmanjšanega delovanja DDK in manjšega očistka. Med mlajšimi (45-64 let) in starejšimi (65-75 let) osebami ni značilne razlike v AUC vrednosti karbidope ali entakapona.

Spol: Biološka uporabnost levodope je pri ženskah značilno večja kot pri moških. V farmakokinetičnih študijah z levodopo/karbidopo/entakaponom je biološka uporabnost levodope pri ženskah večja kot pri moških predvsem zaradi razlike v telesni masi, medtem ko pri karbidopi in entakaponu razlike med spoloma ni bilo.

Okvara jeter: Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (razred A-B po Child-Pughovi klasifikaciji) je presnova entakapona upočasnjena, zaradi česar pride do zvišanih koncentracij entakapona v plazmi tako v fazi absorpcije kot tudi v fazi izločanja (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Ni poročil o posebnih študijah farmakokinetike karbidope in levodope pri bolnikih z okvaro jeter, vendar pa se priporoča

previdnost pri dajanju zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter.

Okvara ledvic: Okvara ledvic ne vpliva na farmakokinetiko entakapona. Ni poročil o posebnih študijah farmakokinetike levodope in karbidope pri bolnikih z okvaro ledvic. Vseeno pa priporočajo, da bi pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, pri odmerjanju zdravila Levodopa/karbidopa/entakapon Teva upoštevali daljši interval (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za levodopo, karbidopo in entakapon bodisi samostojno ali v kombinaciji, ki so temeljili na standardnih študijah farmakološke varnosti, toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, genotoksičnosti ali karcinogenosti, niso pokazali posebnega tveganja za človeka. V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov entakapona poročajo o anemiji, ki nastane verjetno kot posledica lastnosti entakapona, da kelira železo. V zvezi z vplivom na sposobnost razmnoževanja entakapona poročajo o manjši masi ploda in nekoliko zapoznelem razvoju kosti pri kuncih ob sistemski izpostavljenosti koncentracijam znotraj terapevtskega razpona. Tako levodopa kot tudi kombinacija karbidope in levodope so povzročile motnje v razvoju visceralnih organov in skeleta pri kuncih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
brezvodna laktoza
malo substituirana hidroksipropilceluloza
povidon (K-30)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga:

50 mg/12,5 mg/200 mg:	titanov dioksid (E171) hipromeloza glicerol (E422) rumeni železov oksid (E172) polisorbata 80 rdeči železov oksid (E172) črni železov oksid (E172) magnezijev stearat
75 mg/18,75 mg/200 mg	titanov dioksid (E171) hipromeloza glicerol (E422) rumeni železov oksid (E172) polisorbata 80 rdeči železov oksid (E172) magnezijev stearat
100 mg/25 mg/200 mg	titanov dioksid (E171) hipromeloza glicerol (E422) polisorbata 80 alurno rdeče (E129) karmin (E120) magnezijev stearat
125 mg/31,25 mg/200 mg	titanov dioksid (E171)

150 mg/37,5 mg/200 mg	<p>hipromeloza glicerol (E422) rumeni železov oksid (E172) polisorbat 80 rdeči železov oksid (E172) magnezijev stearat titanov dioksid (E171)</p>
200 mg/50 mg/200 mg	<p>hipromeloza glicerol (E422) polisorbat 80 rdeči železov oksid (E172) karmoizin (E122) magnezijev stearat titanov dioksid (E171)</p> <p>hipromeloza glicerol (E422) rumeni železov oksid (E172) polisorbat 80 rdeči železov oksid (E172) črni železov oksid (E172) magnezijev stearat</p>

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabe po prvem odprtju: 175 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela neprozorna plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z belo neprozorno navojno zaporko iz polipropilena (PP), na kateri so vidni znaki odpiranja ali z belo neprozorno, za otroke varno navojno zaporko iz PP, na kateri so vidni znaki odpiranja. Zaporke vsebujejo sušilno sredstvo silikagel. Pakiranja: 10, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 130, 150, 175, 200 in 250 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

H/15/02057/001-156

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. 10. 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 8. 12. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 8. 2016