

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Entakapon HEC 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadržava 200 mg entakapona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadržava 0,29 mg sojina lecitina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Narančasto-smeđe filmom obložene tablete oblika kapsule, s oznakom "S52" na jednoj strani i prazne na drugoj strani. Veličina tablete je 14 x 6,5 mm

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 inhibitora levodope/dopa dekarboksilaze. Maksimalna preporučena doza je 200 mg deset puta dnevno, odnosno 2000 mg entakapona.

Entakapon pojačava učinak levodope. Zato tijekom prvih dana ili prvih tjedana od početka liječenja entakaponom često je 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 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 jetre:

Vidjeti dio 4.3.

Starije osobe:

Starijim osobama nije potrebno posebno prilagođavati doziranje entakapona.

Pedijatrijska populacija:

Sigurnost i djelotvornost entakapona u djece u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. 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, kikiriki, soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Oštećenje jetre.
- Feokromocitom.
- Istovremena primjena entakapona i neselektivnih inhibitora monoaminooksidaze (MAO-A i MAO-B) kao 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. agitacija, 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 polaganog ukidanja 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 apomorfina (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 smanjiti dnevnu dozu levodope za 10-30% bilo iste količine levodope u svakoj dozi ili produljenjem intervala doziranja, 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, a 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.

Poremećaji kontrole impulsa

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 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 dio 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 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

a. Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave izazvane entakaponom odnose se na povišenu dopaminergičku aktivnost, a najčešće se javljaju na početku liječenja. Sniženje doziranja levodope smanjuje težinu i učestalost

tih nuspojava. Drugu veću skupinu nuspojava čine probavni simptomi, uključujući mučninu, povraćanje, bol u abdomenu, 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 probavni simptomi kao npr. proljev (2,5%) i povećane dopaminergičke nuspojave levodope kao npr. diskinezije (1,7%).

Diskinezije (27%), mučnina (11%), proljev (8%), bol u abdomenu (7%) i suha 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 abdomenu, mogu biti češće s višim dozama (1400 do 2000 mg na dan) nego s nižim dozama entakapona.

b. 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, paranoja Vrlo rijetko: Agitacija
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 abdomenu, 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.

c. 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 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 traži se 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 ukazuje na reverzibilnu prirodu inhibicije COMT.

Klinička ispitivanja

U dva dvostruko slijepa ispitivanja faze III s ukupno 376 bolesnika s Parkinsonovom bolešću i motoričkim fluktuacijama pri kraju doze davani su entakapon ili placebo sa svakom dozom inhibitora levodope/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 mjereno 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 min
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 snažno metabolizira. Bioraspoloživost entakapona nakon oralne doze iznosi oko 35%. Hrana ne utječe značajnije na apsorpciju entakapona.

Distribucija

Nakon apsorpcije iz probavnog sustava entakapon se brzo raspodjeljuje u periferna tkiva s volumenom distribucije od 20 litara u stanju 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 2,0% 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 (IC₅₀ ~ 4 μM). 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 ukazuju 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
manitol
natrijev škroboglikolat, vrsta A
povidon (K29/32)
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
talk
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
željezov oksid, žuti (E172)
sojin lecitin
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranja s HDPE bočicama sa zaštitnim sustavom sigurnim za djecu koje se sastoje od polipropilenskog zatvarača koji uključuje vanjski zatvarač, bijeli zatvarač siguran za djecu i zaštitnu foliju s dvodijelnim papirnatim slojem na indukcijski zavarenoj unutarnjoj foliji 30, 100 ili 175 filmom obloženih tableta u bočicama, 30, 90, 100 ili 175 filmom obloženih tableta po kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HEC Pharm GmbH
Gabriele-Tergit-Promenade 17
10963 Berlin
Njemačka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-716609876

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

05. listopada 2018./ 12. travnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj, 2019.