BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comtan 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg entacapone.

Hulpstoffen:
Elke tablet bevat 1,82 mg sucrose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Bruin-oranje, ovale, biconvexe filmomhulde tablet met aan één zijde de inscriptie “Comtan”.

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 alleen 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.

<u>Dosering</u>
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).

Hepatische insufficiëntie: zie rubriek 4.3.

Ouderen: Voor oudere patiënten hoeft de dosering van entacapone niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten: De veiligheid en werkzaamheid van Comtan 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 het werkzaam bestanddeel of voor één van de 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 rabdomyolyse.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

MNS, inclusief rabdomyolyse 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 rabdomyolyse 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 dopaminerge bijwerkingen, 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.

Pathologisch gokken, verhoogd libido en hyperseksualiteit werden gerapporteerd bij parkinsonpatiënten die behandeld werden met dopamineagonisten en andere dopaminerge behandelingen zoals entacapone in combinatie met levodopa.

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.

Comtan-tabletten bevatten sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucosegalactose malabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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_{90} 11-26%]. De INR-waarden namen gemiddeld toe met 13% [CI_{90} 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

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.

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 het vermogen om machines te bedienen

Comtan in combinatie met levodopa kan 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

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 maagdarmklachten, 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 maagdarmklachten (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.

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

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

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak:	Vermoeidheid, verhoogde transpiratie, vallen
Zeer zelden:	Gewichtsverlies

* Bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie, de meest frequente eerst, gebruik makend van de volgende overeenkomst : Zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000,<1/100); zelden (≥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 2082 patiënten met "end-of-dose" motorische fluctuaties die entacapone kregen.

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

Bij parkinsonpatiënten die behandeld werden met dopamineagonisten en andere dopaminerge behandelingen zoals entacapone in combinatie met levodopa, vooral bij hogere doseringen, is melding gemaakt van tekenen van pathologisch gokken, verhoogd libido en hyperseksualiteit, welke meestal reversibel waren na vermindering van de dosis of stopzetting van de behandeling.

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

Er zijn geïsoleerde gevallen van rabdomyolyse gemeld.

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.

<u>Klinische studies</u>
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.)

Studie I: Dagelijkse ON-tijd (uren)			
	Entacapone (n=85)	**Placebo (n=86)**	**Verschil**
Uitgangswaarde	9,3±2,2	9,2±2,5	
Week 8-24	10,7±2,2	9,4±2,6	1 uur 20 min (8,3%) $CI_{95\%}$ 45 min, 1 uur 56 min
Studie II: Proportie van de dagelijkse ON-tijd (%)			
	Entacapone (n=103)	**Placebo (n=102)**	**Verschil**
Uitgangswaarde	60,0±15,2	60,8±14,0	
Week 8-24	66,8±14,5	62,8±16,80	4,5% (0 uur 35 min) $CI_{95\%}$ 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 het werkzaam bestanddeel

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.

Verdeling

Na absorptie uit het maagdarmkanaal wordt entacapone snel in de perifere weefsels verdeeld met een verdelingsvolume van 20 liter bij steady state (Vd_{ss}). Ongeveer 92% van de dosis wordt geëlimineerd gedurende de β-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 wordt evenmin in significante mate door deze middelen, bij therapeutische of hogere concentraties, verdrongen.

Metabolisme

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} ~4 μM). 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 als bij oudere volwassenen 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
Mannitol
Natriumcroscarmellose
Gehydrogeneerde plantaardige olie
Magnesiumstearaat

Filmomhulling
Hypromellose
Polysorbaat 80
Glycerol 85%
Sucrose
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)

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

Amberkleurige glazen flessen (hydrolytische klasse III) met witte polypropyleen veiligheidssluitingen met 30, 60, 100 of 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/98/081/001-004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste goedkeuring: 22.09.1998
Datum van laatste hernieuwing: 22.09.2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10.06.2010

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau http://www.ema.europa.eu