

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Sastravi 50 mg/12,5 mg/200 mg  
Sastravi 100 mg/25 mg/200 mg  
Sastravi 150 mg/37,5 mg/200 mg  
Sastravi 200 mg/50 mg/200 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg levodopy, 12,5 mg karbidopy (ako monohydrát) a 200 mg entakapónu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg levodopy, 25 mg karbidopy (ako monohydrát) a 200 mg entakapónu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg levodopy, 37,5 mg karbidopy (ako monohydrát) a 200 mg entakapónu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg levodopy, 50 mg karbidopy (ako monohydrát) a 200 mg entakapónu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,48 mg lecitínu (sója) (E322).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,60 mg lecitínu (sója) (E322).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,72 mg lecitínu (sója) (E322).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,83 mg lecitínu (sója) (E322).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Sastravi 50 mg/12,5 mg/200 mg: hnedočervené oválne bikonvexné filmom obalené tablety, s rozmermi 6,85 x 14,2 mm, s označením "50" na jednej strane a "LEC" na druhej strane.

Sastravi 100 mg/25 mg/200 mg: hnedočervené oválne bikonvexné filmom obalené tablety, s rozmermi 7,23 x 15,3 mm, s označením "100" na jednej strane a "LEC" na druhej strane.

Sastravi 150 mg/37,5 mg/200 mg: hnedočervené oválne bikonvexné filmom obalené tablety, s rozmermi 7,68 x 16,2 mm, s označením "150" na jednej strane a "LEC" na druhej strane.

Sastravi 200 mg/50 mg/200 mg: hnedočervené oválne bikonvexné filmom obalené tablety, s rozmermi 8,21 x 17,2 mm, s označením "200" na jednej strane a "LEC" na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Sastravi je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s Parkinsonovou chorobou a kolísaním motorických funkcií na konci dávkovacieho intervalu, ktorí nie sú stabilizovaní liečbou levodopou/inhibítorom dopadecarboxylázy (DDK).

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03274-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03275-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03283-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03284-TR

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Optimálna denná dávka sa musí stanoviť u každého pacienta opatrnou titráciou levodopy. Denná dávka sa musí optimalizovať pokiaľ možno použitím tablet s jednou zo štyroch dostupných síl (50 mg/12,5 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg alebo 200 mg/50 mg/200 mg levodopa/karbidopa/entakapón).

Pacienti sa majú poučiť, aby počas podania dávky užili iba jednu tabletu Sastravi. U pacientov, ktorí denne užívajú menej ako 70-100 mg karbidopy, je väčšia pravdepodobnosť výskytu nevoľnosti a vracania. Zatiaľ čo je skúsenosť s celkovou dennou dávkou viac ako 200 mg karbidopy obmedzená, maximálna odporúčaná denná dávka entakapónu je 2 000 mg, a tak pre sily Sastravi 50 mg/12,5 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg a 150 mg/37,5 mg/200 mg je maximálna odporúčaná denná dávka 10 tablet denne. Desať tablet Sastravi 150 mg/37,5 mg/200 mg zodpovedá 375 mg karbidopy denne. Podľa tejto dennej dávky karbidopy je maximálna odporúčaná denná dávka Sastravi 200 mg/50 mg/200 mg 7 tablet denne.

Sastravi zvyčajne užívajú pacienti, ktorí sú aktuálne liečení zodpovedajúcimi dávkami levodopy/inhibítora DDK a entakapónu so štandardným uvoľňovaním.

*Ako prejsť u pacientov, ktorí užívajú lieky s obsahom levodopy/inhibítora DDK (karbidopa alebo benserazid) a tablety entakapónu, na Sastravi.*

a. Pacienti, ktorí sú aktuálne liečení entakapónom a liekom s obsahom levodopy/ karbidopy so štandardným uvoľňovaním v dávkach zhodujúcich sa so silou tablety Sastravi, môžu prejsť priamo na liečbu príslušnými tabletami Sastravi. Napríklad, pacient užívajúci jednu tabletu s obsahom 50 mg/12,5 mg levodopy/karbidopy s jednou tabletou entakapónu 200 mg štyrikrát denne, môže užiť jednu tabletu Sastravi 50 mg/12,5 mg/200 mg štyrikrát denne namiesto zvyčajných dávok levodopy/karbidopy a entakapónu.

b. Na začiatku liečby Sastravi u pacientov aktuálne liečených dávkami entakapónu a levodopy/karbidopy, ktoré sa nezhodujú s dávkami v tabletách Sastravi 50 mg/12,5 mg/200 mg (alebo 100 mg/25 mg/200 mg alebo 150 mg/37,5 mg/200 mg alebo 200 mg/50 mg/200 mg), sa dávkovanie Sastravi má opatrne vytitrovať na optimálnu klinickú odpoveď. Na začiatku sa dávkovanie Sastravi má nastaviť tak, aby čo najviac zodpovedalo aktuálne používanej celkovej dennej dávke levodopy.

c. Na začiatku liečby Sastravi u pacientov aktuálne liečených entakapónom a levodopou/benserazidom v liekoch so štandardným uvoľňovaním sa má podávanie levodopy/benserazidu ukončiť predošlú noc a podávanie Sastravi sa má začať nasledujúce ráno. Začiatková dávka Sastravi musí zabezpečiť, buď rovnaké, alebo mierne vyššie (5-10 %) dávky levodopy.

*Ako prejsť u pacientov, ktorí neužívajú entakapón, na Sastravi*

Začatie liečby Sastravi je možné zväziť s dávkami zodpovedajúcimi aktuálnej liečbe u niektorých pacientov s Parkinsonovou chorobou a kolísaním motorických funkcií na konci dávkovacieho intervalu, ktorí nie sú stabilizovaní pri svojej aktuálnej liečbe levodopou/ inhibítorom DDK so štandardným uvoľňovaním. Avšak priamy prechod z levodopy/inhibítora DDK na Sastravi sa neodporúča u pacientov, ktorí majú dyskinézy alebo ktorých denné dávky levodopy prevyšujú 800 mg. U takýchto pacientov sa odporúča podávať entakapón ako osobitnú liečbu (entakapón tablety) a ak je to nutné, upraviť dávku levodopy pred prechodom na Sastravi.

Entakapón stupňuje účinky levodopy. Preto môže byť predovšetkým u pacientov s dyskinézami nevyhnutné znížiť dávku levodopy o 10-30 % počas prvých dní až prvých týždňov po začatí liečby

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03274-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03275-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03283-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03284-TR

Sastravi. Dennú dávku levodopy možno v závislosti od klinického stavu pacienta znížiť predĺžením dávkovacích intervalov a/alebo redukciou množstva levodopy v jednej dávke.

### *Úprava dávky počas liečby*

Ak sa vyžaduje podanie vyšších dávok levodopy, musí sa zväžiť zvýšenie frekvencie dávok a/alebo použitie alternatívnej sily Sastravi v rámci odporúčaní pre dávku.

Ak sa vyžaduje podanie nižších dávok levodopy, musí sa znížiť celková denná dávka Sastravi, buď znížením frekvencie podania predĺžením intervalov medzi dávkami, alebo znížením sily Sastravi počas podania.

Ak sú súčasne s tabletou Sastravi podávané iné lieky s obsahom levodopy, musia sa nasledovať odporúčania týkajúce sa maximálnej dávky.

Prerušenie liečby Sastravi: ak je liečba Sastravi (levodopa/karbidopa/entakapón) prerušená a pacient prejde na liečbu levodopou/inhibítorom DDK bez podania entakapónu, je nevyhnutné upraviť dávkovanie iných antiparkinsoník, predovšetkým levodopy, aby sa dosiahla dostatočná úroveň kontroly symptómov parkinsonizmu.

Pediatrická populácia: bezpečnosť a účinnosť Sastravi u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Staršie osoby: u starších osôb nie je potrebná žiadna úprava dávky Sastravi.

Poškodenie pečene: Sastravi sa má opatrne podávať pacientom s miernym až stredne ťažkým poškodením pečene. Je možné, že bude potrebné znížiť dávku (pozri časť 5.2). Ťažké poškodenie pečene, pozri časť 4.3.

Poškodenie obličiek: Poškodenie obličiek nemá vplyv na farmakokinetiku entakapónu. Neboli hlásené osobitné štúdie so zameraním na farmakokinetiku levodopy a karbidopy u pacientov s poškodením obličiek, preto sa má Sastravi opatrne podávať u pacientov s ťažkým poškodením obličiek vrátane tých, ktorí podstupujú dialyzačnú liečbu (pozri časť 5.2).

### Spôsob podávania

Každá tableta sa užíva perorálne, buď s jedlom, alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Jedna tableta obsahuje jednu liečebnú dávku a môže sa podávať len vcelku.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na sóju alebo arašidy.
- Závažné poškodenie pečene.
- Glaukóm so zatvoreným uhlom.
- Feochromocytóm.
- Súbežné podávanie Sastravi s neselektívnymi inhibítormi monoaminoxidázy (MAO-A a MAO-B) (napr. fenelzín, tranlycypromín).
- Súbežné podávanie so selektívnym inhibítorom MAO-A a selektívnym inhibítorom MAO-B (pozri časť 4.5).
- Neuroleptický malígny syndróm (NMS) a/alebo netraumatická rabdomyolýza v anamnéze.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03274-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03275-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03283-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03284-TR

- Sastravi sa neodporúča na liečbu extrapyramídových reakcií vyvolaných liekmi.
- Liečba Sastravi sa musí podávať opatrne pacientom s ischemickou chorobou srdca, ťažkou kardiovaskulárnou alebo pľúcnou chorobou, bronchiálnou astmou, chorobou obličiek alebo endokrinných žliaz, peptickým vredom alebo kŕčmi v anamnéze.
- U pacientov s anamnézou infarktu myokardu, ktorí majú pretrvávajúce átrialne, nodálne alebo ventrikulárne arytmie sa majú srdcové funkcie obzvlášť pozorne sledovať v období začiatkových úprav dávky.
- Všetci pacienti liečení Sastravi sa majú pozorne sledovať pre prípad vývoja mentálnych zmien, depresie so samovražednými tendenciami a iného závažného spoločensky škodlivého správania. Pacienti s psychózami pozorovanými v minulosti alebo súčasnosti sa majú liečiť s opatrnosťou.
- Súčasné podávanie antipsychotík s blokujúcimi účinkami na dopamínové receptory, obzvlášť antagonistov receptora D<sub>2</sub>, sa musí vykonávať s obozretnosťou a pacient sa má pozorne sledovať pre prípad straty antiparkinsonických účinkov alebo zhoršenia parkinsonických príznakov.
- Pacientov s chronickým glaukómom s otvoreným uhlom je možné liečiť Sastravi s opatrnosťou za predpokladu, že je vnútroočný tlak dobre kontrolovaný a pacient je pozorne sledovaný pre prípad zmien vnútroočného tlaku.
- Sastravi môže vyvolať ortostatickú hypotenziu. Preto sa Sastravi má podávať opatrne pacientom užívajúcich iné lieky, ktoré môžu spôsobiť ortostatickú hypotenziu.
- Entakapón bol v spojení s levodopou viazaný na výskyt ospalivosti a/alebo príhod náhleho upadnutia do spánku u pacientov s Parkinsonovou chorobou, a preto sa pri vedení vozidiel a obsluhu strojov musí postupovať obozretné (pozri časť 4.7).
- V klinických štúdiách sa dopamínerné nežiaduce účinky, napr. dyskinéza, vyskytovali častejšie u pacientov, ktorí užívali entakapón a agonisty dopamínu (akým je bromokriptín), selegilín alebo amantadín, v porovnaní s tými, ktorí v tejto kombinácii užívali placebo. Dávky iných antiparkinsoník bude možno nutné upraviť, keď sa liečba Sastravi nahrádza u pacienta, ktorý nie je aktuálne liečený entakapónom.
- U pacientov s Parkinsonovou chorobou bola sekundárne k ťažkej dyskinéze a neuroleptickému malígnemu syndrómu (NMS) zriedkavo pozorovaná rbdomyolýza. Preto každé náhle zníženie dávky alebo prerušenie podávania levodopy sa má pozorne sledovať, obzvlášť u pacientov, ktorí dostávajú aj neuroleptiká. NMS, vrátane rbdomyolýzy a hypertermie, je charakterizovaný motorickými symptómami (stuhnutosť, myoklonus, chvenie), zmenami mentálneho stavu (napr. vzrušenie, zmätenosť, kóma), hypertermiou, poruchou autonómnych funkcií (tachykardia, nestály tlak krvi) a zvýšenými hladinami sérovej kreatinínfosfokinázy. V individuálnych prípadoch môžu byť zreteľné iba niektoré z týchto príznakov a/alebo nálezov. Skorá diagnóza je dôležitá pre náležitú liečbu NMS. Syndróm podobný neuroleptickému malígnemu syndrómu zahŕňajúci svalovú stuhnutosť, zvýšenú telesnú teplotu, mentálne zmeny a zvýšenie sérovej kreatinínfosfokinázy bol hlásený v súvislosti s náhlým prerušením podávania antiparkinsoník. V spojení s liečbou entakapónom neboli v kontrolovaných štúdiách, v ktorých bolo podávanie entakapónu náhle ukončené, hlásené NMS ani rbdomyolýza. Od uvedenia entakapónu na trh boli hlásené izolované prípady NMS, zvlášť po náhlom znížení alebo vysadení entakapónu alebo iných súčasne podávaných dopamínerných liekov. Ak je to nevyhnutné, náhradu Sastravi levodopou a inhibítorom DDK bez entakapónu alebo inou dopamínernou liečbou treba previesť pomaly, zvýšenie dávky levodopy môže byť nevyhnutné.
- Ak sa vyžaduje celková anestézia, v liečbe Sastravi je možné pokračovať kým je pacientovi dovolené perorálne prijímať tekutiny a lieky. Ak je potrebné liečbu dočasne prerušiť, Sastravi sa môže opäť podať v rovnakej dennej dávke ako predtým, akonáhle je možné prijímať lieky perorálne.
- Pravidelné hodnotenie hepatálnych, hematopoetických, kardiovaskulárných a renálnych funkcií sa odporúča počas predĺženej liečby Sastravi.
- Odporúča sa sledovať telesnú hmotnosť pacientov, u ktorých sa vyskytne hnačka, aby sa predišlo prípadnému nadmernému zníženiu ich hmotnosti. Dlhodobá alebo pretrvávajúca hnačka vyskytujúca sa počas liečby entakapónom môže byť prejavom kolitídy. V prípade

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03274-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03275-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03283-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03284-TR

- dlhodobo sa vyskytujúcej alebo pretrvávajúcej hnačky sa liek má vysadiť a má sa zväziť patričnú liečbu a vyšetrenia.
- Pacientov je potrebné pravidelne sledovať kvôli vzniku porúch kontroly impulzov. Pacientov a ich ošetrojúcich je potrebné upozorniť, že pri liečbe dopamínovými agonistami a/alebo pri inej dopamínergickej liečbe s obsahom levodopy, vrátane Sastravi, sa môžu vyskytnúť v správaní prejavy porúch kontroly impulzov, ktoré zahŕňajú patologické hranie hazardných hier, zvýšené libido, hypersexualitu, kompulzívne míňanie a nakupovanie, záchvatové prejedanie sa a kompulzívne prejedanie sa. V prípade vzniku uvedených príznakov sa odporúča prehodnotenie liečby.
  - Syndróm dopamínovej dysregulácie (DDS) je návyková porucha pozorovaná u niektorých pacientov liečených karbidopou/levodopou, ktorá vedie k nadmernému užívaniu lieku. Pred začatím liečby majú byť pacienti a opatrovatelia upozornení na možné riziko vzniku DDS (pozri tiež časť 4.8).
  - U pacientov, u ktorých sa v pomerne krátkom čase vyskytne progredujúca anorexia, asténia a pokles telesnej hmotnosti, sa má zväziť vyhodnotenie celkového stavu lekárom vrátane funkcie pečene.
  - Levodopa/karbidopa môžu spôsobiť falošný pozitívny výsledok, keď sa na skúšku na ketóny v moči použije diagnostický prúžok a táto reakcia sa nezmení zahriatím vzorky moču na bod varu. Použitie metód na báze glukózooxidázy môže vykázať falošné negatívne výsledky na glykozúriu.

#### *Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľne množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

*Iné antiparkinsoniká:* doteraz sa nevyskytli známky interakcií, ktoré by zamedzili súčasnému používaniu štandardných antiparkinsoník a Sastravi. Entakapón môže vo vysokých dávkach ovplyvniť absorpciu karbidopy. Žiadne interakcie s karbidopou sa však nepozorovali v rámci odporúčaného liečebného plánu (200 mg entakapónu až 10-krát denne). Interakcie medzi entakapónom a selegilínom sa skúmali v štúdiách s opakovanými dávkami u pacientov s Parkinsonovou chorobou liečených levodopou/inhibítorom DDK a nepozorovali sa žiadne interakcie. Denná dávka 10 mg selegilínu sa nesmie prekročiť, keď sa selegilín používa so Sastravi.

Pri súčasnom podávaní nasledujúcich liečiv a levodopy sa musí postupovať opatrne.

*Antihypertenzíva:* symptomatická posturálna hypotenzia sa môže objaviť, keď sa levodopa pridá k liečbe pacientov, ktorí už užívajú antihypertenzíva. Môže sa vyžadovať úprava dávky antihypertenzíva.

*Antidepresíva:* zriedkavo boli v prípade súčasného používania tricyklických antidepresív a levodopy/karbidopy hlásené reakcie vrátane hypertenzie a dyskinézy. Interakcie medzi entakapónom a imipramínom a medzi entakapónom a moklobemidom sa skúmali v štúdiu s jednorazovou dávkou u zdravých pacientov. Nepozorovali sa žiadne farmakodynamické interakcie. Významný počet pacientov s Parkinsonovou chorobou bol liečený kombináciou levodopy, karbidopy a entakapónu s niekoľkými liečivami zahŕňajúcimi inhibítory MAO-A, tricyklické antidepresíva, inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu, ako sú dezipramín, maprotilín a venlafaxín a lieky, ktoré sú metabolizované COMT (catechol-O-metyltransferáza) (napr. zlúčeniny štruktúrne podobné catecholu, paroxetín). Nepozorovali sa žiadne farmakodynamické interakcie. Pri súčasnom používaní týchto liekov a Sastravi sa však musí postupovať opatrne (pozri časti 4.3 a 4.4).

*Iné liečivá:* antagonisty dopamínových receptorov (napr. niektoré antipsychotiká a antiemetiká), fenytoín a papaverín môžu znižovať terapeutické účinky levodopy. Pacienti užívajúci tieto lieky so Sastravi sa majú starostlivo sledovať pre prípad straty terapeutickje odpovede.

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03274-TR  
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03275-TR  
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03283-TR  
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03284-TR

Kvôli afinite entakapónu k cytochrómu P450 2C9 *in vitro* (pozri časť 5.2) môže Sastravi potenciálne ovplyvňovať liečivá, ktorých metabolizmus závisí od tohto izoenzýmu, ako je S-warfarín. Avšak v interakčnej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi nespôsobil entakapón zmenu hladín S-warfarínu v plazme, zatiaľ čo sa hodnota AUC R-warfarínu zvýšila v priemere o 18 % [CI<sub>90</sub> 11-26 %]. Hodnoty INR sa zvýšili v priemere o 13 % [CI<sub>90</sub> 6-19%]. Preto sa odporúča kontrolovať INR, keď sa Sastravi začína podávať pacientom užívajúcim warfarín.

*Iné formy interakcií:* keďže levodopa konkuruje určitým aminokyselinám, absorpcia Sastravi sa môže znížiť u niektorých pacientov s výživou s vysokým obsahom proteínov.

Levodopa a entakapón môžu so železom v gastrointestinálnom trakte tvoriť cheláty. Preto sa Sastravi a prípravky s obsahom železa musia užívať s rozdielom aspoň 2-3 hodín (pozri časť 4.8).

*In vitro údaje:* entakapón sa viaže na väzobné miesto II ľudského albumínu, na ktoré sa tiež viaže niekoľko iných liečiv vrátane diazepamu a ibuprofenu. Podľa údajov z *in vitro* štúdií sa významné vytesnenie pri terapeutických koncentráciách liečiv neočakáva. Preto sa náznaky takýchto interakcií doteraz nezistili.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú dostupné žiadne údaje o používaní kombinácie levodopa/karbidopa/entakapón u gravidných žien. Štúdie na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu jednotlivých zlúčenín (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe. Sastravi sa nesmie používať v gravidite, pokiaľ prospech pre matku nepreváži nad možnými rizikami pre plod.

##### Dojčenie

Levodopa sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Existujú dôkazy o tom, že počas liečby levodopou je potlačená laktácia. Karbidopa a entakapón sa vylučovali do materského mlieka zvierat, ale nie je známe, či sa vylučujú do ľudského materského mlieka. Bezpečnosť levodopy, karbidopy alebo entakapónu pre dojča nie je známa. Ženy počas liečby Sastravi nesmú dojčiť.

##### Fertilita

V predklinických štúdiách so samotným entakapónom, karbidopou alebo levodopou sa nepozorovali žiadne negatívne účinky na fertilitu. Štúdie fertility na zvieratách sa nerobili s kombináciou entakapónu, karbidopy a levodopy.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Sastravi môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Levodopa, karbidopa a entakapón môžu spoločne spôsobovať závrat a symptomatické poruchy rovnováhy. Preto sa pri riadení vozidla a obsluhu strojov musí uplatňovať obozretnosť.

Pacienti liečení Sastravi, u ktorých sa prejaví ospalivosť a/alebo príhody náhleho upadnutia do spánku, sa majú poučiť, aby nevedli vozidlá alebo nevykonávali aktivity, pri ktorých by ich znížená bdelosť mohla ich samotných alebo iné osoby vystaviť nebezpečenstvu vážnych úrazov alebo smrti (napr. obsluha strojov), pokiaľ tieto opakujúce sa príhody nevymiznú (pozri časť 4.4).

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### **a. Súhrn bezpečnostného profilu**

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami levodopy/karbidopy/entakapónu sú dyskinézy, ktoré sa vyskytujú u približne 19 % pacientov; gastrointestinálne príznaky vrátane nauzey vyskytujúce sa

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03274-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03275-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03283-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03284-TR

u približne 15 % pacientov a hnačky vyskytujúce sa približne u 12 % pacientov; bolesť svalov, muskuloskeletálneho a spojivového tkaniva vyskytujúca sa približne u 12 % pacientov a neškodné červenohnedé zafarbenie moču (chromatúria) vyskytujúce sa približne u 10 % pacientov. Závažné príhody gastrointestinálneho krvácania (menej časté) a angioedém (zriedkavé) boli identifikované v klinických štúdiách s levodopou/karbidopou/entakapónom alebo entakapónom v kombinácii s levodopou/DDK inhibítorom. Pri použití levodopy/karbidopy/entakapónu sa môže objaviť závažná hepatitída s prevažne cholestatickým charakterom, rabdomyolýza a neuroleptický malígny syndróm, hoci z údajov klinických štúdií neboli identifikované žiadne prípady.

## **b. Tabuľka nežiaducich reakcií**

Nasledujúce nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 1 boli zhromaždené zo spoločných údajov z jedenástich dvojito zaslepených klinických skúšaní zahŕňajúcich 3 230 pacientov (1 810 liečených levodopou/karbidopou/entakapónom alebo entakapónom v kombinácii s levodopou/DDK inhibítorom; a 1 420 liečených placebom v kombinácii s levodopou/DDK inhibítorom alebo kabergolínom v kombinácii s levodopou/ DDK inhibítorom) a z údajov po uvedení lieku na trh pre kombinované použitie entakapónu s levodopou/DDK inhibítorom.

Nežiaduce reakcie sú zoradené z hľadiska frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov, pretože z klinických alebo epidemiologických štúdií nie je možné odvodiť žiaden odhad).

### **Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie**

#### ***Poruchy krvi a lymfatického systému***

Časté: anémia  
Menej časté: trombocytopenia

#### ***Poruchy metabolizmu a výživy***

Časté: znížená telesná hmotnosť\*, znížená chuť do jedla\*

#### ***Psychické poruchy***

Časté: depresia, halucinácie, zmätenosť\*, abnormálne sny\*, úzkosť, nespavosť  
Menej časté: psychóza, nepokoj\*  
Neznáme: samovražedné správanie, syndróm dopamínovej dysregulácie

#### ***Poruchy nervového systému***

Veľmi časté: dyskinéza\*  
Časté: zhoršenie parkinsonizmu (napr. bradykinéza)\*, tremor, fenomén "on and off", dystónia, mentálne poruchy (napr. porucha pamäte, demencia), somnolencia, závrat\*, bolesť hlavy  
Neznáme: neuroleptický malígny syndróm\*

#### ***Poruchy oka***

Časté: rozmazané videnie

#### ***Poruchy srdca a srdcovej činnosti***

Časté: príhody ischemickej choroby srdca okrem infarktu myokardu (napr. angina pectoris)\*\*, nepravidelný rytmus srdca  
Menej časté: infarkt myokardu\*\*

#### ***Poruchy ciev***

Časté: ortostatická hypotenzia, hypertenzia

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03274-TR  
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03275-TR  
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03283-TR  
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03284-TR  
Menej časté:                      gatrointestinálne krvácanie

### ***Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína***

Časté:                               dyspnoe

### ***Poruchy gastrointestinálneho traktu***

Veľmi časté:                      hnačka\*, nauzea\*

Časté:                               zápcha\*, vracanie\*, dyspepsia, bolesť brucha a nevoľnosť\*, sucho v ústach\*

Menej časté:                      kolitída\*, dysfágia

### ***Poruchy pečene a žlčových ciest***

Menej časté:                      abnormálne hodnoty pečeňových funkčných testov\*

Neznáme:                         hepatitída s prevažne cholestatickými charakterom (pozri časť 4.4)\*

### ***Poruchy kože a podkožného tkaniva***

Časté:                               vyrážky\*, hyperhidróza

Menej časté:                      zmena farby okrem zmeny farby moču (napr. koža, nechty, vlasy, pot)\*

Zriedkavé:                        angioedém

Neznáme:                         urtikária\*

### ***Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva***

Veľmi časté:                      bolesť svalov, bolesť muskuloskeletálneho a spojivového tkaniva\*

Časté:                               svalové kŕče, artralgia

Neznáme:                         rabdomyolýza\*

### ***Poruchy obličiek a močových ciest***

Veľmi časté:                      chromatúria\*

Časté:                               infekcie močových ciest

Menej časté:                      zadržiavanie moču

### ***Celkové poruchy a reakcie v mieste podania***

Časté:                               bolesť na hrudi, periférny edém, pády, poruchy chôdze, asténia, únava

Menej časté:                      nevoľnosť

\*Nežiaduce reakcie, ktoré sa pripisujú hlavne entakapónu alebo sa vyskytujú častejšie (rozdiel frekvencie výskytu aspoň 1 % z údajov klinických skúšaní) s entakapónom ako s levodopou/DDK inhibítorom. Pozri časť c.

\*\*Výskyt infarktu myokardu a iných príhod ischemickej choroby srdca (0,43 % a 1,54 %) sú odvodené z analýzy 13 dvojito zaslepených štúdií s 2 082 pacientmi užívajúcimi entakapón s motorickými fluktuáciami na konci účinku dávky lieku.

## **c. Opis vybraných nežiaducich reakcií**

Nežiaduce reakcie, ktoré sa pripisujú prevažne entakapónu alebo sa vyskytujú častejšie s entakapónom ako s levodopou/DDK inhibítorom sú v tabuľke 1 v časti 4.8b označené hviezdíčkou. Niektoré z týchto nežiaducich reakcií súvisia so zvýšenou dopamínernou aktivitou (napr. dyskinéza, nauzea a zvracanie) a vyskytujú sa najčastejšie na začiatku liečby. Zníženie dávky levodopy znižuje závažnosť a frekvenciu týchto dopamínerných reakcií. Je známe, že niekoľko nežiaducich reakcií sa pripisuje priamo liečivu entakapón, vrátane hnačky a červenohnedého sfarbenia moču. Entakapón môže tiež v niektorých prípadoch spôsobiť zmenu farby napr. kože, nechtov, vlasov alebo potu. Iné nežiaduce reakcie s hviezdíčkou v tabuľke 1 v časti 4.8b sú označené na základe buď vyššej frekvencie ich výskytu (podľa rozdielu frekvencie aspoň 1 %) v klinických skúšaníach s entakapónom v porovnaní s levodopou/DDK alebo v jednotlivých hláseniach o bezpečnosti lieku získaných po uvedení entakapónu na trh.



Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03274-TR  
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03275-TR  
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03283-TR  
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03284-TR

Krče sa po podaní levodopy/karbidopy vyskytli zriedkavo; avšak príčinný vzťah s liečbou levodopou/karbidopou nebol potvrdený.

Poruchy kontroly impulzov: patologické hranie hazardných hier, zvýšené libido a hypersexualita, kompulzívne míňanie a nakupovanie, záchvatové prejedanie sa a kompulzívne prejedanie sa môžu vyskytnúť u pacientov liečených dopamínovými agonistami a/alebo pri inej dopamínergickej liečbe obsahujúcej levodopu vrátane Sastravi (pozri časť 4.4).

Syndróm dopamínovej dysregulácie (DDS) je návyková porucha pozorovaná u niektorých pacientov liečených karbidopou/levodopou. U pacientov s touto poruchou dochádza ku kompulzívnemu zneužívaniu dopamínerných liekov v dávkach vyšších, ako sú dávky primerané na kontrolu motorických príznakov, čo môže mať v niektorých prípadoch za následok závažné dyskinézy (pozri tiež časť 4.4).

Entakapón bol v spojení s levodopou viazaný na výskyt izolovaných prípadov nadmernej ospalivosti počas dňa a príhod náhleho upadnutia do spánku.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Údaje z postmarketingového používania zahŕňajú izolované prípady predávkovania, v ktorých boli hlásené najvyššie denné dávky levodopy aspoň 10 000 mg a entakapónu aspoň 40 000 mg. Akútne príznaky a prejavy týchto prípadov predávkovania zahŕňali vzrušenie, stav zmätenosti, kómu, bradykardiu, ventrikulárnu tachykardiu, Cheynovo-Stokesovo dýchanie, zmenu farby pokožky, jazyka a očnej spojovky a chromatúriu. Zvládnutie akútneho predávkovania Sastravi je podobné akútnemu predávkovaniu levodopou. Pyridoxín však na zvrátenie účinkov levodopykarbidopy/entakapónu neúčinkuje. Odporúča sa hospitalizácia a musia sa uplatniť všeobecné podporné opatrenia s okamžitým výplachom žalúdka a opakovanými dávkami živočíšneho uhlia. To môže urýchliť elimináciu entakapónu obzvlášť spomalením jeho absorpcie/opätovnej absorpcie z GI traktu. Má sa starostlivo monitorovať funkčnosť respiračného, obehového a renálneho systému a majú sa použiť príslušné podporné opatrenia. Má sa začať s monitorovaním EKG a pozorným sledovaním pacienta pre prípad možného rozvoja arytmií. Ak je potrebné, má sa podať náležitá antiarytmická liečba. Je potrebné zvážiť možnosť, že pacient okrem levodopy/karbidopy/entakapónu užíval aj iné lieky. Účinnosť dialýzy v liečbe predávkovania nie je známa.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsoniká, dopa a jej deriváty, ATC kód: N04BA03

#### Mechanizmus účinku

Podľa súčasných vedomostí súvisia symptómy Parkinsonovej choroby s depléciou dopamínu v *corpus striatum*. Dopamín neprestupuje hematoencefalickou bariérou. Levodopa, prekursor dopamínu, prestupuje hematoencefalickou bariérou a zmierňuje symptómy choroby. Keďže levodopa sa do značnej miery metabolizuje na periférii, len malá časť podanej dávky sa dostane do centrálného nervového systému, keď sa levodopa podá bez inhibítorov metabolizujúceho enzýmu.

#### Farmakodynamické účinky

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03274-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03275-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03283-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03284-TR

Karbidopa a benserazid sú periférne inhibítory DDK, ktoré tlmia periférny metabolizmus levodopy na dopamín, a tak je pre mozog k dispozícii viac levodopy. Keď je rozsah dekarboxylácie levodopy znížený pomocou súčasného podávania inhibítora DDK, je možné použiť nižšiu dávku levodopy a výskyt nežiaducich reakcií, ako je nevoľnosť, je znížený.

Inhibíciou dekarboxylázy inhibítorom DDK sa catechol-O-metyltransferáza (COMT) stáva hlavnou periférnou metabolickou dráhou katalyzujúcou premenu levodopy na 3-O-metyldopu (3-OMD), potenciálne škodlivý metabolit levodopy. Entakapón je reverzibilný, špecifický a prevažne periférne pôsobiaci inhibítor COMT určený na súčasné podávanie s levodopou. Entakapón spomaľuje klírens levodopy z krvného obehu, čo vedie k zvýšeniu hodnôt plochy pod krivkou (AUC) vo farmakokinetickom profile levodopy. V dôsledku toho je klinická odpoveď na každú dávku levodopy zosilnená a predĺžená.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Terapeutické účinky levodopy/karbidopy/entakapónu boli preukázané v dvoch dvojito zaslepených štúdiách III. fázy, v ktorých 376 pacientov s Parkinsonovou chorobou a kolísaním motorických funkcií na konci dávkovacieho intervalu dostávalo, buď entakapón, alebo placebo s každou dávkou levodopy/inhibítora DDK. Hodnoty denného "ON time" (obdobie stavu mobility) s entakapónom a bez neho boli zaznamenané pacientmi v ich domácich denníkoch. V prvej štúdii entakapón zvýšil priemerné hodnoty denného "ON time" o 1 hod 20 min (CI<sub>95%</sub> 45 min, 1 hod 56 min) v porovnaní so základnými hodnotami. Toto zodpovedalo 8,3 % zvýšeniu rozsahu denného "ON time". V dôsledku toho bol pokles denného "OFF time" (obdobie stavu zníženej mobility) 24 % v skupine s entakapónom a 0 % v skupine s placebom. V druhej štúdii sa priemerný rozsah denného "ON time" zvýšil o 4,5 % (CI<sub>95%</sub> 0,93 %, 7,97 %) v porovnaní so základnými hodnotami. Toto znamená priemerný nárast 35 min v dennom "ON time". V súlade s tým poklesne denný "OFF time" o 18 % v prípade entakapónu a o 5 % v prípade placeba. Pretože sa účinky tabliet levodopy/karbidopy/entakapónu zhodujú s účinkami 200 mg tablety entakapónu podanej súčasne s komerčne dostupnými liekmi karbidopy/levodopy so štandardným uvoľňovaním v príslušných dávkach, sú tieto výsledky taktiež aplikovateľné pre opísanie účinkov levodopy/karbidopy/entakapónu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Všeobecné vlastnosti liečiv

#### Absorpcia

V absorpcii levodopy, karbidopy a entakapónu sú podstatné inter- a intra- individuálne odchýlky. Obe látky, levodopa a entakapón, sa rýchlo absorbujú a vylučujú. Karbidopa sa absorbuje a vylučuje nepatrne pomalšie v porovnaní s levodopou. Ak sa podáva samostatne bez ostatných dvoch liečiv, je biologická dostupnosť levodopy 15-33 %, karbidopy 40-70 % a entakapónu 35 % po perorálnej dávke 200 mg. Jedlo bohaté na veľké neutrálne aminokyseliny môže oneskoriť a znížiť absorpciu levodopy. Potrava neovplyvňuje významne absorpciu entakapónu. Distribučný objem levodopy (V<sub>d</sub> 0,36–1,6 l/kg) a entakapónu (V<sub>d,ss</sub> 0,27 l/kg) je pomerne malý, zatiaľ čo pre karbidopu nie sú k dispozícii žiadne údaje.

#### Distribúcia

Levodopa sa viaže na proteíny plazmy iba v malej miere, asi 10-30 %, karbidopa sa viaže približne 36 %, kým entakapón sa na proteíny plazmy viaže do značnej miery (asi 98 %) - najmä na sérový albumín. Pri terapeutických koncentráciách entakapón nevytesňuje z väzby iné značne viazané liečivá (napr. warfarín, kyselinu salicylovú, fenylbutazón alebo diazepam), ani nie je týmito liečivami pri terapeutických alebo vyšších koncentráciách vo významnej miere vytesňovaný.

#### Biotransformácia

Levodopa sa rozsiahle metabolizuje na niekoľko metabolitov: dekarboxylácia dopadekarboxylázou (DDK) a O-metylácia catechol-O metyltrasferázou (COMT) sú najdôležitejšími metabolickými cestami.

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03274-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03275-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03283-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03284-TR

Karbidopa sa metabolizuje na dva hlavné metabolity, ktoré sa vylučujú v moči vo forme glukuronidov a nekonjugovaných zlúčenín. Nezmenená karbidopa predstavuje 30 % celkovej exkrécie močom.

Entakapón sa takmer úplne metabolizuje pred vylučovaním močom (10 až 20 %) a žľou/stolicou (80 % až 90 %). Hlavnou metabolickou dráhou je glukuronidácia entakapónu a jeho aktívnych metabolitov, cis-izoméru, ktorý predstavuje asi 5 % celkového množstva v plazme.

#### Eliminácia

Celkový klírens levodopy je v rozmedzí 0,55–1,38 l/kg/h a entakapónu v rozmedzí 0,70 l/kg/h.

Eliminačný polčas ( $t_{1/2}$ ) je 0,6–1,3 hodín pre levodopy, 2-3 hodiny pre karbidopy a 0,4–0,7 hodiny pre entakapón po ich samostatnom podaní.

Kvôli krátkym eliminačným polčasom nenastáva po opakovanom podaní pravá akumulácia levodopy alebo entakapónu.

Údaje z *in vitro* štúdií s použitím ľudských mikrozomálnych preparátov pečene naznačujú, že entakapón inhibuje cytochróm P450 2C9 ( $IC_{50} \sim 4 \mu M$ ). Entakapón vykazoval slabú alebo žiadnu inhibíciu iných typov P450 izoenzýmov (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A a CYP2C19); pozri časť 4.5.

#### Vlastnosti v závislosti od pacientov

##### Staršie osoby

Ak sa levodopa podáva bez karbidopy a entakapónu, je jej absorpcia u starších osôb výraznejšia a eliminácia pomalšia v porovnaní s mladšími osobami. Avšak kombináciou karbidopy a levodopy je absorpcia levodopy podobná medzi staršími a mladšími osobami, ale AUC hodnoty sú stále 1,5-krát vyššie u starších osôb, a to kvôli zníženej aktivite DDK a nižšiemu klírnsu vzhľadom na vek. Nie sú známe významné rozdiely v AUC hodnotách karbidopy alebo entakapónu medzi mladšími (45–64 rokov) a staršími osobami (65–75 rokov).

##### Pohlavie

Biologická dostupnosť levodopy je významne vyššia u žien ako u mužov. Vo farmakokinetických štúdiách s levodopou/karbidopou/entakapónom je biologická dostupnosť levodopy vyššia u žien ako u mužov, najmä kvôli rozdielom v telesnej hmotnosti, kým s karbidopou a entakapónom nie sú známe rozdiely vzhľadom na pohlavie.

##### Poškodenie pečene

Metabolizmus entakapónu je spomalený u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením pečene (Childova-Pughova stupnica triedy A a B) a to vedie k zvýšeniu koncentrácie entakapónu v plazme počas fázy absorpcie a eliminácie (pozri časti 4.2 a 4.3). Neboli hlásené osobitné štúdie farmakokinetiky karbidopy a levodopy u pacientov s poškodením pečene, odporúča sa však, aby sa levodopa/karbidopa/entakapón podávali s opatrnosťou pacientom s miernym alebo stredne ťažkým poškodením pečene.

##### Poškodenie obličiek

Poškodenie obličiek nemá vplyv na farmakokinetiku entakapónu. Neboli hlásené osobitné štúdie farmakokinetiky levodopy a karbidopy u pacientov s poškodením obličiek. Je však možné, že treba zvážiť dlhšie dávkovacie intervaly levodopy/karbidopy/entakapónu u pacientov, ktorí dostávajú dialyzačnú liečbu (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje levodopy, karbidopy a entakapónu skúmané samostatne alebo v kombinácii a získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobité riziko pre ľudí. V

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03274-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03275-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03283-TR

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03284-TR

štúdiách toxicity po opakovaných dávkach s entakapónom bola pozorovaná anémia, najpravdepodobnejšie kvôli schopnosti entakapónu tvoriť cheláty so železom. Vzhľadom na reprodukčnú toxicitu entakapónu sa zistilo zníženie hmotnosti plodu a mierne oneskorenie vývoja kostí u králikov vystavených systémovým hladinám v terapeutickom rozpätí. Levodopa a kombinácie karbidopy a levodopy spôsobili viscerálne a skeletálne malformácie králikov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

*Jadro tablety:*

sodná soľ kroskarmelózy

hydroxypropylcelulóza

dihydrát trehalózy

prášková celulóza

bezvodý síran sodný

mikrokryštalická celulóza

stearát horečnatý

*Filmová vrstva:*

čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol

mastenec

oxid titaničitý (E171)

makrogol

červený oxid železitý (E172)

lecitín (sója) (E322)

žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

HDPE obal pre tablety opatrený fóliou a uzavretý skrutkovacím bezpečnostným PP uzáverom.

Veľkosti balenia: 10, 30, 100, 130 a 175 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03274-TR  
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03275-TR  
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03283-TR  
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/03284-TR

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Sastravi 50 mg/12,5 mg/200 mg: 27/0294/14-S  
Sastravi 100 mg/25 mg/200 mg: 27/0295/14-S  
Sastravi 150 mg/37,5 mg/200 mg: 27/0296/14-S  
Sastravi 200 mg/50 mg/200 mg: 27/0297/14-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27. augusta 2014  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. novembra 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2022