

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan 50 mg/12,5 mg/200 mg compresse rivestite con film

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan 75 mg/18,75 mg/200 mg compresse rivestite con film

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan 100 mg/25 mg/200 mg compresse rivestite con film

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan 125 mg/31,25 mg/200 mg compresse rivestite con film

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan 150 mg/37,5 mg/200 mg compresse rivestite con film

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan 175 mg/43,75 mg/200 mg compresse rivestite con film

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan 200 mg/50 mg/200 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di levodopa, 12,5 mg di carbidopa anidro (equivalente a 13,5 mg di Carbidopa monoidrato) e 200 mg di entacapone.

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di levodopa, 18,75 mg di carbidopa anidro (equivalente a 20,24 mg di Carbidopa monoidrato) e 200 mg di entacapone.

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di levodopa, 25 mg di carbidopa anidro (equivalente a 27 mg di Carbidopa monoidrato) e 200 mg di entacapone.

Ogni compressa rivestita con film contiene 125 mg di levodopa, 31,25 mg di carbidopa anidro (equivalente a 33,74 mg di Carbidopa monoidrato) e 200 mg di entacapone.

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di levodopa, 37,5 mg di carbidopa anidro (equivalente a 40,48 mg di Carbidopa monoidrato) e 200 mg di entacapone.

Ogni compressa rivestita con film contiene 175 mg di levodopa, 43,75 mg di carbidopa anidro (equivalente a 47,23 mg di Carbidopa monoidrato) e 200 mg di entacapone.

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di levodopa, 50 mg di carbidopa anidro (equivalente a 54 mg di Carbidopa monoidrato) e 200 mg di entacapone.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film da 50 mg di levodopa/12,5 mg di carbidopa anidro/200 mg di entacapone contiene 112 mg di lattosio

Ogni compressa rivestita con film da 75 mg di levodopa/18,75 mg di carbidopa anidro/200 mg di entacapone contiene 124 mg di lattosio.

Ogni compressa rivestita con film da 100 mg di levodopa/25 mg di carbidopa anidro/200 mg di entacapone contiene 139 mg di lattosio.

Ogni compressa rivestita con film da 125 mg di levodopa/31,25 mg di carbidopa anidro/200 mg di entacapone contiene 152 mg di lattosio.

Ogni compressa rivestita con film da 150 mg di levodopa/37,5 mg di carbidopa anidro/200 mg di entacapone contiene 166 mg di lattosio

Ogni compressa rivestita con film da 175 mg di levodopa/43,75 mg di carbidopa anidro/200 mg di entacapone contiene 180 mg di lattosio

Ogni compressa rivestita con film da 200 mg di levodopa/50 mg di carbidopa anidro/200 mg di entacapone contiene 194 mg di lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

50 mg levodopa/12,5 mg carbidopa anidro/200 mg entacapone: Compresse rivestite con film di colore rosso bruno, di forma rotonda, biconvesse, con inciso "50" su un lato e lisce sull'altro lato. Diametro: 11,1 mm

75 mg levodopa/18,75 mg carbidopa anidro/200 mg entacapone: Compresse rivestite con film di colore rosso bruno chiaro, di forma ovale, biconvesse, con inciso "75" su un lato e lisce sull'altro lato. Dimensioni: 14,1 mm x 8,2 mm

100 mg levodopa/25 mg carbidopa anidro/200 mg entacapone: Compresse rivestite con film di colore rosso bruno, di forma ovale, biconvesse, con inciso "100" su un lato e lisce sull'altro lato. Dimensioni: 16,6 mm x 7,8 mm

125 mg levodopa/31,25 mg carbidopa anidro/200 mg entacapone: Compresse rivestite con film di colore rosso bruno chiaro, di forma ovale, biconvesse, con inciso "125" su un lato e lisce sull'altro lato. Dimensioni: 14,3 mm x 9,4 mm

150 mg levodopa/37,5 mg carbidopa/ 200 mg entacapone: Compresse rivestite con film di colore rosso bruno, di forma ovale, biconvesse, con inciso "150" su un lato e lisce sull'altro lato. Dimensioni: 14,6 mm x 9,7 mm

175 mg levodopa/43,75 mg carbidopa/ 200 mg entacapone: Compresse rivestite con film di colore rosso bruno chiaro, di forma ovale, biconvesse, con inciso "175" su un lato e lisce sull'altro lato. Dimensioni: 17,3 mm x 8,1 mm

200 mg levodopa/50 mg carbidopa/200 mg entacapone: Compresse rivestite con film di colore rosso bruno scuro, di forma ovale, biconvesse, con inciso "200" su un lato e lisce sull'altro lato. Dimensioni: 17,3 mm x 8,1 mm

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylanè indicato per il trattamento dei pazienti adulti con morbo di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" che non sono stabilizzati con il trattamento a base di levodopa/inibitori della dopa decarbossilasi(DDC).

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

La dose giornaliera ottimale deve essere determinata dopo un attento aggiustamento della levodopa

per ciascun paziente. La dose giornaliera deve essere ottimizzata preferibilmente utilizzando uno dei sette dosaggi disponibili per il prodotto (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, 175 mg/43,75 mg/200 mg o 200 mg/50 mg/200 mg di levodopa/carbidopa/entacapone).

I pazienti devono essere istruiti a prendere una sola compressa di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan per ogni somministrazione. I pazienti che ricevono un dosaggio di carbidopa inferiore a 70-100 mg al giorno hanno una probabilità maggiore di accusare nausea e vomito. Mentre l'esperienza con una dose giornaliera complessiva di carbidopa superiore a 200 mg è limitata, la dose massima giornaliera raccomandata per entacapone è di 2.000 mg, quindi il dosaggio massimo è di 10 compresse al giorno per i dosaggi di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan 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, e 150 mg/37,5 mg/200 mg. Dieci compresse di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan 150 mg/37,5 mg/200 mg corrispondono a 375 mg di carbidopa al giorno. Sulla base di tale dose giornaliera di carbidopa, la dose massima raccomandata per Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan 175 mg/43,75 mg/200 mg è di 8 compresse al giorno, e per Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan 200 mg/50 mg/200 mg è di 7 compresse al giorno.

In generale Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan deve essere utilizzato nei pazienti trattati con dosi corrispondenti di preparazioni standard a base di levodopa/inibitori della dopa decarbossilasi ed entacapone.

*Come trasferire i pazienti in trattamento con preparazioni a base di levodopa/inibitori della DDC (carbidopa o benserazide) e compresse di entacapone a Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan*

a. Ai pazienti in corso di trattamento con entacapone e con preparazioni standard a base di levodopa/carbidopa in dosi pari ai dosaggi corrispondenti di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan possono essere somministrate direttamente le compresse di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan con dosaggio corrispondente. Per esempio, un paziente che assume una compressa da 50 mg/12,5 mg di levodopa/carbidopa ed una compressa di entacapone da 200 mg quattro volte al giorno può assumere una compressa di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan 50 mg/12,5 mg/200 mg per quattro volte al giorno al posto della dose consueta di levodopa/carbidopa ed entacapone.

b. Quando si inizia la terapia con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan in pazienti in corso di trattamento con entacapone e levodopa/carbidopa in dosi non corrispondenti alle compresse Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan 50 mg/12,5 mg/200 mg (o 75 mg/18,75 mg/200 mg o 100 mg/25 mg/200 mg o 125 mg/31,25 mg/200 mg o 150 mg/37,5 mg/200 mg o 175 mg/43,75 mg/200 mg o 200 mg/50 mg/200 mg), la dose di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan deve essere regolata con attenzione per una risposta clinica ottimale. All'inizio, Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan deve essere regolato in modo da corrispondere il più possibile alla dose giornaliera complessiva di levodopa in corso d'uso.

c. Quando si inizia la terapia con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan in pazienti già in corso di trattamento con entacapone e levodopa/benserazide in una formulazione a rilascio standard, è opportuno interrompere la somministrazione di levodopa/benserazide la sera precedente ed iniziare la somministrazione di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan il mattino successivo. La dose iniziale di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan deve contenere la medesima quantità di levodopa o una quantità leggermente (5-10%) superiore.

*Come attuare il passaggio dei pazienti non trattati con entacapone a Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan*

La terapia con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan può essere avviata con un dosaggio corrispondente a quello della terapia in corso in alcuni pazienti con morbo di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie di "fine dose" che non sono stabilizzate con il trattamento a base di levodopa/inibitori della DDC. Tuttavia, il passaggio diretto da levodopa/inibitori della DDC a Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan non è raccomandato per i pazienti che presentano discinesia o che assumono una dose giornaliera di levodopa superiore a 800 mg. In tali pazienti è consigliabile introdurre il trattamento con entacapone come trattamento a parte (compresse di entacapone) e quindi aggiustare la dose di levodopa, se necessario, prima di passare a Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan.

Entacapone potenzia gli effetti della levodopa. Perciò può essere necessario, specialmente nei pazienti che presentano discinesia, ridurre la dose della levodopa del 10-30% nei primi giorni o nelle prime settimane dopo l'inizio del trattamento con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan. La dose giornaliera di levodopa può essere ridotta prolungando l'intervallo tra le dosi e/o riducendo la quantità di levodopa ad ogni somministrazione, tenendo in considerazione le condizioni cliniche del paziente.

*Aggiustamento della dose durante il trattamento*

Quando si rende necessaria una maggiore quantità di levodopa, deve essere presa in considerazione un aumento della frequenza della somministrazione e/o l'uso di un dosaggio alternativo di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan, nei limiti delle dosi raccomandate.

Quando viene richiesta una quantità minore di levodopa, la dose giornaliera complessiva di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan deve essere diminuita riducendo la frequenza delle somministrazioni prolungando così l'intervallo tra le dosi, o riducendo il dosaggio di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan ad una somministrazione.

In caso di uso concomitante di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan e di altri medicinali a base di levodopa, è necessario seguire le raccomandazioni relative alla dose massima.

Interruzione della terapia con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan: Se si interrompe il trattamento con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan (levodopa/carbidopa/entacapone) e si fa passare il paziente ad una terapia con levodopa/inibitore della DDC senza entacapone, occorre aggiustare il dosaggio delle

altre terapie antiparkinson, specie la levodopa, per raggiungere un sufficiente controllo dei sintomi parkinsoniani.

Popolazione pediatrica: La sicurezza e l'efficacia di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti anziani: Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan per i pazienti anziani.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica: Si consiglia di somministrare Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica di grado da lieve a moderato. Può essere necessario ridurre il dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

In caso di funzionalità epatica gravemente compromessa, vedere paragrafo 4.3.

Pazienti con danno renale: Il danno renale non influisce sulla farmacocinetica dell'entacapone. Non sono stati riportati studi particolari sulla farmacocinetica di levodopa e carbidopa in pazienti con insufficienza renale, quindi la terapia con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan deve essere somministrata con cautela nei pazienti con danno renale di grado severo, compresi quelli in dialisi (vedere paragrafo 5.2).

#### Modo di somministrazione

Ciascuna compressa deve essere assunta per via orale con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Una compressa contiene una dose per il trattamento e deve essere somministrata soltanto intera.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Compromissione epatica grave.
- Glaucoma ad angolo chiuso.
- Feocromocitoma.
- Somministrazione concomitante di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan con un inibitore non-selettivo delle monoaminossidasi (MAO-A e MAO-B) (ad es. fenelzina, tranilcipromina).
- Somministrazione concomitante con un inibitore selettivo delle MAO-A e con un inibitore selettivo delle MAO-B (vedere paragrafo 4.5).
- Storia precedente di Sindrome Neurolettica Maligna (SNM) e/o rhabdomiolisi di origine non traumatica.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan non è raccomandato per il trattamento delle reazioni extrapiramidali indotte da farmaci.
- La terapia con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan deve essere somministrata

Conattenzione nei pazienti con cardiopatie ischemiche, malattie cardiovascolari o polmonari di grado severo, asma bronchiale, malattie renali o endocrine, storia di ulcera peptica o di convulsioni.

- Nei pazienti con una storia di infarto del miocardio, che presentano aritmie residue nel nodo atriale

o ventricolare; è necessario controllare attentamente la funzione cardiaca in modo particolare

durante il primo periodo di aggiustamento della dose.

- Tutti i pazienti trattati con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan devono essere controllati attentamente per lo sviluppo di alterazioni psichiche, depressione con propositi suicidi

ed altri gravi comportamenti antisociali. I pazienti con episodi di psicosi nel passato o in atto

devono essere trattati con cautela.

- La somministrazione concomitante di farmaci antipsicotici con proprietà bloccanti dei recettori

dopaminergici, specialmente gli antagonisti dei recettori D<sub>2</sub>, deve essere eseguita con molta

cautela ed il paziente deve essere osservato attentamente per la perdita dell'effetto antiparkinsoniano o per l'aggravamento dei suoi sintomi.

- I pazienti con glaucoma cronico ad angolo aperto possono essere trattati con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan con prudenza, purché la pressione intraoculare sia ben

controllata ed il paziente sia seguito attentamente per eventuali variazioni dei valori della

pressione intraoculare.

- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan può provocare ipotensione ortostatica.

Quindi Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan deve essere somministrato con cautela ai pazienti che stanno assumendo altri medicinali che possono causare ipotensione

ortostatica.

- Entacapone in combinazione con levodopa è stato associato a sonnolenza e ad episodi di attacchi

dissonno improvviso in pazienti con morbo di Parkinson, pertanto si richiede cautela durante la

guida o l'utilizzo di macchinari (vedere il paragrafo 4.7).

- Negli studi clinici, le reazioni avverse di tipo dopaminergico (es. discinesia) sono risultate più

comuni nei pazienti in trattamento con entacapone e agonisti dopaminergici (es. bromocriptina),

selegilina o amantadina, rispetto a quelli in trattamento con placebo e la stessa combinazione.

Potrebbe essere necessario aggiustare le dosi delle altre terapie antiparkinson quando il trattamento

con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan viene sostituito per un paziente non in corso di

trattamento con entacapone.

- In pazienti con morbo di Parkinson si è osservata raramente l'insorgenza di rabdomiolisi secondaria a gravi discinesie o a sindrome neurolettica maligna (SNM). Quindi qualsiasi brusca riduzione della dose o sospensione del trattamento con levodopa deve essere osservata con attenzione, specialmente nei pazienti trattati contemporaneamente con neurolettici. La SNM, compresa la rabdomiolisi e l'ipertermia, è caratterizzata da sintomi motori (rigidità, mioclonia, tremore), cambiamenti dello stato mentale (es. agitazione, confusione, coma), ipertermia, disfunzioni del sistema nervoso autonomo (tachicardia, instabilità della pressione sanguigna) ed elevati livelli sierici di creatinfosfochinasi. In singoli casi, solo alcuni di questi segni e/sintomi possono risultare manifesti. La diagnosi precoce è importante per una cura appropriata della SNM. Dopo l'interruzione brusca degli agenti antiparkinsoniani, è stata descritta una sindrome che assomiglia alla sindrome neurolettica maligna e che comprende rigidità muscolare, innalzamento della temperatura corporea, alterazioni dello stato mentale ed aumento della creatinfosfochinasi sierica. Negli studi clinici controllati in cui entacapone è stato interrotto improvvisamente, non sono stati riportati casi né di SNM né di rabdomiolisi in associazione al trattamento con entacapone. Dall'immissione in commercio di entacapone, sono stati riportati casi isolati di SNM, specialmente dopo una brusca riduzione o interruzione di entacapone e di altri farmaci dopaminergici concomitanti. Quando necessario, la sostituzione di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan con levodopa e inibitore della DDC senza entacapone o altri medicinali dopaminergici deve avvenire progressivamente e potrebbe essere necessario un incremento della dose della levodopa.

- In caso di necessità di anestesia generale, la terapia con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan può essere continuata fino a quando il paziente potrà assumere liquidi e medicinali per bocca. In caso di necessità di sospensione temporanea della terapia, il trattamento Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan può essere ripreso con la medesima dose giornaliera non appena il paziente sarà nuovamente in grado di prendere medicinali per via orale.

- Durante una terapia prolungata con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan si raccomanda un controllo periodico della funzione epatica, ematopoietica, cardiovascolare e renale.

- Nei pazienti che abbiano manifestato episodi di diarrea si raccomanda il monitoraggio del peso corporeo per evitare una potenziale perdita eccessiva di peso. La diarrea persistente o prolungata che appare durante l'uso di entacapone può essere un segno di colite. In caso di diarrea persistente o prolungata, si deve sospendere il medicinale e prendere in considerazione la possibilità di instaurare una terapia medica appropriata e procedere con eventuali indagini.
- I pazienti devono essere monitorati regolarmente per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi si prende cura di loro devono essere consapevoli che nei pazienti trattati con dopamino-agonisti e/o altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa, incluso Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan, possono verificarsi sintomi comportamentali da disturbo del controllo degli impulsi, comprendenti gioco d'azzardo patologico, aumento dell' libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata e alimentazione compulsiva. Se si sviluppano questi sintomi, si raccomanda di rivedere il trattamento.
- Per i pazienti che manifestano anoressia progressiva, astenia e diminuzione di peso in un arco di tempo relativamente breve, si deve prendere in considerazione l'eventualità di effettuare un controllo medico generale, incluso il controllo della funzionalità epatica.
- La combinazione di levodopa/carbidopa può indurre risultati falsi positivi al test per i chetoni urinari mediante dipstick. Tale reazione non cambia portando ad ebollizione il campione di urina. L'uso di metodi con glucosio-ossidasi può causare risultati falsi negativi per la glicosuria.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

*Altri medicinali antiparkinson:* Ad oggi non vi è alcuna indicazione di interazioni che possano precludere l'uso dei medicinali standard antiparkinson in concomitanza con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan. L'entacapone, in dosi elevate, può interferire con l'assorbimento della carbidopa. Tuttavia, non è stata osservata alcuna interazione con il regime di trattamento raccomandato (200 mg di entacapone fino a 10 volte al giorno). Le interazioni fra entacapone e selegilina sono state indagate in studi con dosi ripetute in pazienti con morbo di Parkinson trattati con levodopa/inibitore della DDC, non evidenziandosi alcuna interazione. Se associata a Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan, la dose giornaliera di selegilina non deve superare i 10 mg.



E' necessario prestare particolare cautela in caso di somministrazione concomitante dei seguenti farmaci e la terapia con levodopa.

**Antipertensivi:** Si può verificare ipotensione posturale sintomatica se la levodopa viene aggiunta al trattamento di pazienti che già ricevono antipertensivi. Può essere necessario aggiustare la dose dell'agente antipertensivo.

**Antidepressivi:** Raramente sono state riportate reazioni fra cui ipertensione e discinesia con l'uso concomitante di agenti antidepressivi triciclici e levodopa/carbidopa. Negli studi a dosi singole involontari sani sono state studiate le interazioni tra entacapone e imipramina e tra entacapone e moclobemide. Non si è osservata alcuna interazione farmacodinamica. Un numero significativo di pazienti con morbo di Parkinson è stato trattato con l'associazione levodopa, carbidopa ed entacapone e parecchi altri farmaci, tra cui gli inibitori delle MAO-A, gli antidepressivi triciclici, gli inibitori della ricaptazione della noradrenalina, come desipramina, maprotilina e venlafaxina medicinali che vengono metabolizzati dalle COMT (es. composti contenenti un gruppo catecolico, paroxetina). Non si è osservata alcuna interazione farmacodinamica. Tuttavia, si deve prestare particolare attenzione quando questi medicinali vengono usati in concomitanza con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

**Altri principi attivi:** Gli antagonisti dei recettori dopaminergici (ad es. alcuni agenti antipsicotici e antiemetici), la fenitoina e la papaverina possono ridurre l'effetto terapeutico della levodopa. I pazienti che assumono questi medicinali in concomitanza con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan devono essere seguiti attentamente per la perdita della risposta terapeutica.

A causa dell'affinità dimostrata *in vitro* nei confronti del citocromo P450 2C9 (vedere paragrafo 5.2), Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan può potenzialmente interferire con i farmaci il cui metabolismo dipende da questo isoenzima, quali ad esempio l'isomero S-warfarin. Tuttavia, in uno studio di interazione effettuato nei volontari sani, entacapone non ha modificato i livelli plasmatici di S-warfarin, mentre il valore dell'AUC per l'isomero R-warfarin è aumentato in media del 18% [IC<sub>90</sub> 11-26%]. I valori di INR sono aumentati in media del 13% [IC<sub>90</sub> 6-19%]. Pertanto, nei pazienti in trattamento con warfarin, si raccomanda di effettuare i controlli del valore di INR quando si inizia la somministrazione di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan.

**Altre forme d'interazione:** Poiché la levodopa compete con alcuni aminoacidi, l'assorbimento di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan può essere compromesso in alcuni pazienti in regime dietetico altamente proteico.

Levodopa ed entacapone possono formare chelati con il ferro nel tratto gastrointestinale. Pertanto Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan e le preparazioni a base di ferro devono essere assunti ad distanza almeno di 2-3 ore (vedere paragrafo 4.8).

**Dati in vitro:** Entacapone si lega al sito di legame II dell'albumina umana a cui si legano anche parecchi altri medicinali, inclusi diazepam e ibuprofene. Sulla base di studi *in vitro*, non si prevedono spiazzamenti significativi a concentrazioni terapeutiche

dei medicinali. Analogamente, ad oggi non è risultata alcuna indicazione di interazioni di questo tipo.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'associazione levodopa/carbidopa/entacapone in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva dei singoli componenti (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylanon deve essere usato durante la gravidanza a meno che i possibili benefici per la madre non siano superiori al possibile rischio per il feto.

##### Allattamento

La levodopa viene escreta nel latte materno umano. Esistono prove che l'allattamento viene inibito durante il trattamento con levodopa. In studi negli animali carbidopa ed entacapone sono stati escreti nel latte, ma non è noto se essi siano escreti anche nel latte umano. La sicurezza di levodopa, carbidopa ed entacapone nei neonati non è nota. Le donne non devono allattare durante il trattamento con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan.

##### Fertilità

In studi preclinici separati condotti su entacapone, carbidopa o levodopa non sono state osservate reazioni avverse sulla fertilità. Non sono stati condotti studi di fertilità sugli animali con la combinazione entacapone, levodopa e carbidopa.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Levodopa, carbidopa ed entacapone somministrati in associazione possono causare capogiri e ortostatismo sintomatico. Pertanto, è necessario prestare cautela nella guida e nell'utilizzo di macchinari.

Pazienti in trattamento con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan che presentino episodi di sonnolenza e/o di attacchi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività in cui una alterata attenzione potrebbe esporre loro stessi o gli altri al rischio di gravi lesioni o di morte (per es. l'uso di macchinari), fino a che tali episodi ricorrenti non si siano risolti (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### **a. Sintesi del profilo di sicurezza**

Gli effetti indesiderati segnalati più frequentemente con Levodopa/carbidopa/entacapone sono discinesie che si verificano in circa il 19% dei pazienti; sintomi gastrointestinali tra cui nausea ed diarrea che si verificano rispettivamente nel 15% e nel 12% dei pazienti; dolori muscolari, muscolo-scheletrici e del tessuto connettivo che si verificano in circa il 12% dei pazienti; ed un'incolorazione marrone-rossastra innocua delle urine (cromaturia) che si verifica in circa il 10% dei pazienti. Eventi avversi gravi quali emorragia gastrointestinale (non comune) e

angioedema (raro) sono stati osservati negli studi clinici con levodopa/carbidopa/entacapone o entacapone usati in associazione con levodopa/inibitore della DDC. Con levodopa/carbidopa/entacapone può verificarsi epatite grave, principalmente di tipo colestatico, rhabdomiolisi e sindrome neurolettica maligna, sebbene dai dati relativi agli studi clinici non ne sia emerso alcun caso.

## **b. Tabella delle reazioni avverse**

Le seguenti reazioni avverse al farmaco, elencate nella Tabella 1, sono state raccolte sia dall'insieme dei dati derivanti da undici studi clinici in doppio-cieco che hanno coinvolto 3230 pazienti (1810 trattati con levodopa/carbidopa/entacapone o entacapone in associazione con levodopa/inibitore della DDC e 1420 pazienti trattati con placebo in associazione con levodopa/inibitore della DDC o con cabergolina in associazione con levodopa/inibitore della DDC), sia dalle segnalazioni successive all'immissione in commercio di entacapone per l'uso associato di entacapone e levodopa/inibitori della DDC.

Le reazioni avverse sono classificate per frequenza, partendo dalle più frequenti e secondo la seguente scala convenzionale: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

### **Tabella 1.** Reazioni avverse

#### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

*Comune:* Anemia

*Non comune:* Trombocitopena

#### **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

*Comune:* Perdita di peso\*, diminuzione dell'appetito\*

#### **Disturbi psichiatrici**

*Comune:* Depressione, allucinazioni, stato confusionale\*, sogni anomali\*, ansia, insonnia

*Non comune:* Psicosi, agitazione\*

*Non nota:* Comportamento suicidario

#### **Patologie del sistema nervoso**

*Molto comune:* Discinesia\*

*Comune:* Peggioramento del parkinsonismo (per es. bradicinesia)\*, tremore, fenomeno dell' 'on-off', distonia, compromissione dell'attività cognitiva (per es. deficit della memoria, demenza), sonnolenza, capogiro\*, cefalea

*Non nota:* Sindrome neurolettica maligna\*

#### **Patologie dell'occhio**

*Comune:* Visione offuscata

#### **Patologie cardiache**

*Comune:* Eventi cardio-ischemici diversi dall'infarto del miocardio (per es. angina pectoris)\*\*; irregolarità del ritmo cardiaco

*Non comune:* Infarto del miocardio\*\*

### **Patologie vascolari**

*Comune:* Ipotensione ortostatica, ipertensione

*Non comune:* Emorragia gastrointestinale

### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

*Comune:* Dispnea

### **Patologie gastrointestinali**

*Molto comune:* Diarrea\*, nausea\*

*Comune:* Stitichezza\*, vomito\*, dispepsia, dolore e fastidio addominale\*, secchezza della bocca\*

*Non comune:* Colite\*, disfagia

### **Patologie epatobiliari**

*Non comune:* Valori anomali dei test di funzionalità epatica\*

*Non nota:* Epatite principalmente di tipo colestatico (vedere paragrafo 4.4)\*

### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

*Comune:* Rash\*, iperidrosi

*Non comune:* Alterazioni cromatiche diverse da quella urinaria (ad es. di pelle, unghie, capelli, sudore)\*

*Raro:* Angioedema

*Non nota:* Orticaria\*

### **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

*Molto comune:* Dolori muscolari, muscolo-scheletrici e del tessuto connettivo\*

*Comune:* Spasmi muscolari, artralgia

*Non nota:* Rabbdomiolisi\*

### **Patologie renali e urinarie:**

*Molto comune:* Cromaturia\*

*Comune:* Infezione delle vie urinarie

*Non comune:* Ritenzione urinaria

### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

*Comune:* Dolore toracico, edema periferico, cadute, anomalie dell'andatura, astenia, affaticamento

*Non comune:* Malessere

\*Reazioni avverse attribuibili principalmente a entacapone o che sono più frequenti (differenza nella frequenza di almeno l'1% emersa dai dati degli studi clinici) con entacapone rispetto a levodopa/inibitoridella DDC. Vedere paragrafo c.

\*\*I tassi di incidenza dell'infarto del miocardio e di altri eventi cardio-ischemici (rispettivamente lo 0,43% e l'1,54%,) derivano da un'analisi di 13 studi in doppio cieco che hanno coinvolto 2082 pazienti con fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" che assumevano entacapone.

## **c. Descrizione di reazioni avverse particolari**

Le reazioni avverse principalmente attribuibili a entacapone, oppure che sono più frequenti con entacapone rispetto a levodopa/DDC, sono indicate con un asterisco nella Tabella 1, paragrafo 4.8b.

Alcune di queste reazioni avverse sono correlate ad un'aumentata attività dopaminergica (per es. discinesia, nausea e vomito) e si verificano più comunemente all'inizio della terapia. La riduzione delle dosi di levodopa riduce la severità e la frequenza di tali reazioni dopaminergiche. Qualche reazione avversa è notoriamente attribuibile al principio attivo entacapone, tra cui diarrea ed un'acolorazione marrone-rossastra delle urine. Talvolta, entacapone può anche determinare una decolorazione per es. di pelle, unghie, capelli e sudore. Altre reazioni avverse, indicate con un asterisco nella Tabella 1, paragrafo 4.8b, sono segnalate in base alla loro maggiore frequenza (differenza nella frequenza di almeno l'1%) osservata nei dati degli studi clinici con entacapone rispetto alla sola levodopa/DDCI, o in singoli rapporti clinici di sicurezza ricevuti dopo l'immissione in commercio di entacapone.

Raramente si sono verificate convulsioni con levodopa/carbidopa; tuttavia non è stata stabilita una relazione causale con la terapia a base di levodopa/carbidopa.

Disturbi del controllo degli impulsi: nei pazienti trattati con dopamino-agonisti e/o altri trattamenti dopaminergici, contenenti levodopa, incluso Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan, possono verificarsi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata e alimentazione compulsiva (vedere paragrafo 4.4).

Entacapone combinato con levodopa è stato associato a casi isolati di eccessiva sonnolenza diurna e episodi di attacchi di sonno improvviso.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

"<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>". [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

I dati raccolti successivamente alla commercializzazione del prodotto comprendono alcuni casi isolati di sovradosaggio nei quali i massimi dosaggi quotidiani segnalati per levodopa ed entacapone erano rispettivamente di almeno 10.000 mg e 40.000 mg. I sintomi ed i segni acuti osservati in tali casi di sovradosaggio comprendevano agitazione, stato confusionale, coma, bradicardia, tachicardia ventricolare, respiro di Cheyne-Stokes, alterazione della pigmentazione della cute, della lingua e della congiuntiva e cromaturia. Il trattamento del sovradosaggio acuto con levodopa/carbidopa/entacapone è simile al sovradosaggio acuto da levodopa. Tuttavia, la piridossina non è efficace nell'invertire l'azione di levodopa/carbidopa/entacapone. Si consiglia il ricovero ospedaliero del paziente con l'applicazione di misure di sostegno

generali, con il ricorso immediato ad una lavanda gastrica e alla somministrazione di dosi ripetute di carbone. Queste misure possono accelerare l'eliminazione dell'entacapone, in particolare riducendo il suo assorbimento/riassorbimento da parte del tratto gastro-intestinale. Occorre controllare attentamente l'adeguatezza dell'apparato respiratorio, circolatorio e renale, adottando eventualmente idonee misure di supporto. Deve essere instaurato un controllo ECG ed il paziente deve essere seguito attentamente per possibili aritmie cardiache. Se necessario, somministrare una terapia antiaritmica appropriata. Occorre anche considerare l'eventualità che il paziente possa aver assunto anche qualche altro medicinale oltre a levodopa/carbidopa/entacapone. L'utilità della dialisi nel trattamento del sovradosaggio non è nota.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiparkinsoniani, dopa e suoi derivati.  
Codice ATC: N04BA03

Alla luce delle conoscenze attuali, i sintomi del morbo di Parkinson sono legati alla deplezione della dopamina nel corpo striato. La dopamina non attraversa la barriera emato-encefalica. La levodopa, il precursore della dopamina, attraversa la barriera emato-encefalica e allevia i sintomi della malattia. Poiché la levodopa viene ampiamente metabolizzata perifericamente, soltanto una piccola quantità di una dose raggiunge il sistema nervoso centrale quando si somministra la levodopa senza inibitori degli enzimi metabolici.

La carbidopa e la benserazide sono inibitori della DDC periferica che riducono il metabolismo periferico della levodopa a dopamina e, quindi, la quantità di levodopa disponibile nel cervello risulta aumentata. Quando la decarbossilazione della levodopa viene diminuita con la contemporanea somministrazione di un inibitore della DDC, si può utilizzare un dosaggio minore di levodopa, riducendo di conseguenza anche l'incidenza di reazioni avverse quali la nausea.

Con l'inibizione della decarbossilasi mediante un inibitore della DDC, la catecol-O-metiltransferasi (COMT) diviene la via metabolica periferica principale che catalizza la conversione della levodopa a 3-Ometildopa (3-OMD), un metabolita della levodopa potenzialmente nocivo. L'entacapone è un inibitore reversibile e specifico delle COMT ad azione principalmente periferica, studiato per essere somministrato in associazione alle preparazioni a base di levodopa. L'entacapone rallenta la clearance della levodopa dal circolo sanguigno determinando un aumento dell'area sotto la curva (AUC) nel profilo farmacocinetico della levodopa. Di conseguenza, la risposta clinica a ciascuna dose di levodopa risulta aumentata e prolungata.

L'evidenza degli effetti terapeutici di levodopa/carbidopa/entacapone si basa su due studi di fase III in doppio cieco condotti complessivamente in 376 pazienti affetti da morbo di Parkinson con fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose", che hanno

ricevuto entacapone o placebo con ciascuna dose delle preparazioni di levodopa/inibitori della decarbossilasi. Il periodo giornaliero "ON" con e senza entacapone è stato registrato in diari quotidiani da parte dei pazienti. Nel primostudio, entacapone ha fatto aumentare il periodo giornaliero "ON" medio di 1 h e 20 min (IC<sub>95%</sub> 45 min, 1 h 56 min) rispetto al basale. Questo corrisponde ad un aumento dell'8,3% del periodogiornaliero "ON". Parimenti, la diminuzione del periodo giornaliero "OFF" era del 24% nel gruppo trattato con entacapone e dello 0% nel gruppo trattato con placebo. Nel secondo studio il periodogiornaliero "ON" medio è aumentato del 4,5% (IC<sub>95%</sub> 0,93%, 7,97%) rispetto al basale. Questo corrisponde ad un aumento medio di 35 min del periodo giornaliero "ON". Parimenti il periodogiornaliero "OFF" è diminuito del 18% nei pazienti trattati con entacapone e del 5% in quelli trattati con placebo. Poiché gli effetti delle compresse di levodopa/carbidopa/entacapone sono equivalenti a quelli della compressa di entacapone da 200 mg somministrata in associazione con i preparati standard a base di carbidopa/levodopa disponibili in commercio in dosi equivalenti, questi risultati possono essere applicati anche alla descrizione degli effetti di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Mylan.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Caratteristiche generali dei principi attivi*

Assorbimento/distribuzione: Esistono variazioni sostanziali fra individui e nello stesso individuo nell'assorbimento della levodopa, della carbidopa e dell'entacapone. Sia la levodopa che l'entacapone vengono assorbiti ed eliminati rapidamente. La carbidopa viene assorbita ed eliminata un po' più lentamente rispetto alla levodopa. Se somministrata separatamente rispetto agli altri due principi attivi, la biodisponibilità è del 15-33% per levodopa, del 40-70% per carbidopa e del 35% per entacapone dopo una dose orale di 200 mg. Gli alimenti ricchi in aminoacidi neutri di grandi dimensioni possono ritardare e ridurre l'assorbimento della levodopa. Il cibo non influenza in misura significativa l'assorbimento dell'entacapone. Il volume di distribuzione sia della levodopa (Vd<sub>0,36-1,6 l/kg</sub>) che dell'entacapone (Vd<sub>ss</sub> 0,27 l/kg) è relativamente modesto, mentre non sono disponibili dati corrispondenti per la carbidopa.

La levodopa si lega alle proteine plasmatiche solo in misura minore pari a circa il 10-30% e la carbidopa si lega in misura di circa il 36%, mentre l'entacapone ha un esteso legame alle proteine plasmatiche (circa il 98%) - principalmente all'albumina sierica. Alle concentrazioni terapeutiche, entacapone non spiazzava altri farmaci fortemente legati (quali warfarin, acido salicilico, fenilbutazone o diazepam), né viene spiazzato in maniera significativa da alcuno di questi farmaci alle concentrazioni terapeutiche o a concentrazioni superiori.

Biotrasformazione ed eliminazione: La levodopa viene ampiamente metabolizzata a vari metaboliti: le vie principali sono la decarbossilazione mediante dopa decarbossilasi (DDC) e la O-metilazione mediante catecol-O-metiltransferasi (COMT).

La carbidopa viene metabolizzata a due principali metaboliti che vengono eliminati nelle urine sotto forma di glucuronidi e composti non coniugati. La carbidopa immodificata rappresenta circa il 30% dell'escreto urinario totale.

L'entacapone viene metabolizzato quasi completamente prima della sua eliminazione attraverso le

urine (10-20%) e la bile/feci (80-90%). La via metabolica principale è la glucuronidazione dell'entacapone e del suo metabolita attivo, l'isomero cis-, che rappresenta circa il 5% della quantità complessiva nel plasma.

La clearance totale per la levodopa è compresa in un range di 0,55 e 1,38 l/kg/h mentre per l'entacapone è di 0,70 l/kg/h. L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) è di 0,6-1,3 ore per levodopa, 2-3 ore per carbidopa e 0,4-0,7 ore per entacapone, somministrati ciascuno separatamente.

A causa delle brevi emivite di eliminazione, dopo somministrazione ripetute non si verifica un vero e proprio accumulo di levodopa o entacapone.

I dati di studi condotti *in vitro* utilizzando preparazioni di microsomi epatici umani indicano che l'entacapone inibisce il citocromo P450 2C9 ( $IC_{50} \sim 4\mu M$ ). L'entacapone ha dimostrato una bassa o nessuna attività inibitoria per altri tipi di isoenzimi P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A e CYP2C19); vedere paragrafo 4.5.

### Caratteristiche nei pazienti

**Anziani:** Se somministrata senza carbidopa ed entacapone, l'assorbimento della levodopa è più elevato e la sua eliminazione è più lenta nei soggetti anziani rispetto a quelli più giovani. Tuttavia, associando carbidopa con levodopa, l'assorbimento della levodopa è simile fra soggetti anziani e giovani, ma l'AUC è ancora 1,5 volte superiore negli anziani a causa della riduzione dell'attività della DDC e della clearance ridotta a causa dell'età. Non esistono differenze significative nell'AUC della carbidopa o di entacapone fra i soggetti più giovani (45-64 anni) e quelli più anziani (65-75 anni).

**Sesso:** La biodisponibilità della levodopa è significativamente più alta nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile. Negli studi di farmacocinetica con levodopa/carbidopa/entacapone, la biodisponibilità della levodopa è risultata più alta nelle donne rispetto agli uomini, soprattutto a causa delle differenze nel peso corporeo, mentre non è risultata alcuna differenza fra i sessi con carbidopa ed entacapone.

**Compromissione della funzionalità epatica:** Il metabolismo dell'entacapone risulta rallentato nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata (Child-Pugh di Classe A e B), che si traduce in una maggiore concentrazione plasmatica di entacapone nelle fasi sia di assorbimento che di eliminazione (vedere i paragrafi 4.2 e 4.3). Non sono stati segnalati particolari studi sulla farmacocinetica di carbidopa e levodopa in pazienti con funzionalità epatica compromessa, tuttavia si consiglia di somministrare LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONEMYLAN con particolare cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata.

**Danno renale:** Il danno renale non influisce sulla farmacocinetica dell'entacapone. Non sono stati segnalati studi particolari sulla farmacocinetica di levodopa e carbidopa in pazienti con danno renale. Tuttavia, si può considerare un intervallo più lungo fra le somministrazioni di levodopa/carbidopa/entacapone nei pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.2).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**



I dati preclinici su levodopa, carbidopa ed entacapone, testati da soli o in associazione, non hanno rilevato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Negli studi di tossicità a dosi ripetute con entacapone, si sono osservati casi di anemia, dovuti molto probabilmente alla capacità di entacapone di chelare il ferro. Per quanto riguarda la tossicità riproduttiva dell'entacapone, nei conigli trattati a livelli di esposizione sistemica compresi nell'intervallo terapeutico, si sono osservati diminuzione del peso fetale e un leggero ritardo dello sviluppo osseo. Sia levodopa che le associazioni di carbidopa e levodopa hanno provocato malformazioni viscerali escheletriche nei conigli.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Croscarmellosa sodica E468  
Magnesio stearato E 470b  
Cellulosa microcristallina E 460  
Poloxamer 188  
Idrossipropilcellulosa E463  
Lattosio Monoidrato

#### Rivestimento:

50mg/12,5mg/200mg; 100mg/25mg/200mg; 150mg/37,5mg/200mg:

Ipromellosa, tipo 2910  
Titanio Diossido E 171  
Glicerolo E 422  
Ossido di Ferro Rosso E172  
Ossido di Ferro Giallo E172  
Magnesio Stearato E 470b  
Polisorbato 80 E433  
Idrossipropilcellulosa E 463

75mg/18,75mg/200mg; 125mg/31,25mg/200mg; 175mg/43,75mg/200mg:

Ipromellosa, tipo 2910  
Titanio Diossido E 171  
Glicerolo E 422  
Ossido di Ferro Rosso E172  
Magnesio Stearato E 470b  
Polisorbato 80 E433  
Idrossipropilcellulosa E 463

200mg/50mg/200mg

Ipromellosa, tipo 2910  
Titanio Diossido E 171  
Glicerolo E 422  
Ossido di Ferro Rosso E172,

Magnesio Stearato E 470b  
Polisorbato 80 E433  
IdrossipropilcellulosaE 463

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

Confezione blister  
30 mesi

Flacone in HDPE  
30 mesi

*Solo per i flaconi:* Dopo la prima apertura del flacone contenente le compresse: periodo di validità di 3 mesi

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C;

Solo per il prodotto in confezione blister: Conservare nella confezione originale per proteggere il prodotto dall'umidità.

Solo per i flaconi: Conservare nella confezione originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il prodotto dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in HDPE con sigillo ad induzione in alluminio con gel essiccante di silice contenuto in una piccola capsula (come componente separato) all'interno del flacone in HDPE.

Blister (Alluminio-Alluminio)

Formato delle confezioni:  
30 o 100 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani 20,  
20124 Milano, Italia

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- 044193011 - "50 mg/12,5 mg/200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister al/al
- 044193023 - "50 mg/12,5 mg/200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister al/al
- 044193035 - "50 mg/12,5 mg/200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone hdpe
- 044193047 - "50 mg/12,5 mg/200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone hdpe
- 044193050 - "75 mg/18,75 mg/200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister al/al
- 044193062 - "75 mg/18,75 mg/200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister al/al
- 044193074 - "75 mg/18,75 mg/200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone hdpe
- 044193086 - "75 mg/18,75 mg/200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone hdpe
- 044193098 - "100 mg/25 mg/200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister al/al
- 044193100 - "100 mg/25 mg/200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister al/al
- 044193112 - "100 mg/25 mg/200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone hdpe
- 044193124 - "100 mg/25 mg/200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone hdpe
- 044193136 - "125 mg/31,25 mg/200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister al/al
- 044193148 - "125 mg/31,25 mg/200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister al/al
- 044193151 - "125 mg/31,25 mg/200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone hdpe
- 044193163 - "125 mg/31,25 mg/200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone hdpe
- 044193175 - "150 mg/37,5 mg/200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister al/al
- 044193187 - "150 mg/37,5 mg/200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister al/al
- 044193199 - "150 mg/37,5 mg/200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone hdpe
- 044193201 - "150 mg/37,5 mg/200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone hdpe
- 044193213 - "175 mg/43,75 mg/200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister al/al
- 044193225 - "175 mg/43,75 mg/200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister al/al
- 044193237 - "175 mg/43,75 mg/200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone hdpe

044193249 - "175 mg/43,75 mg/200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone hdpe

044193252 - "200 mg/50 mg/200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister al/al

044193264 - "200 mg/50 mg/200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister al/al

044193276 - "200 mg/50 mg/200 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone hdpe

044193288 - "200 mg/50 mg/200 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone hdpe

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Giugno 2016

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

.....