

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comtan 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200 mg di entacapone.

Eccipiente con effetti noti

Ciascuna compressa contiene 1,82 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film ovale, biconvessa, di colore bruno-arancio con la scritta "Comtan" incisa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Entacapone, in aggiunta alle preparazioni standard a base di levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa, è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con malattia di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" e che non possono essere stabilizzati con le suddette combinazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Entacapone deve essere usato solo in associazione alle preparazioni a base di levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa. Le informazioni per l'utilizzo di queste preparazioni a base di levodopa sono valide anche per l'uso in associazione ad entacapone.

Posologia

Una compressa da 200 mg viene assunta con ciascuna dose di levodopa/inibitori della dopa decarbossilasi. La dose massima raccomandata è 200 mg dieci volte al giorno, cioè 2.000 mg di entacapone.

Entacapone potenzia gli effetti della levodopa. Quindi, per ridurre le reazioni avverse dopaminergiche legate alla levodopa, ad esempio discinesia, nausea, vomito e allucinazioni, è spesso necessario aggiustare il dosaggio della levodopa nei primi giorni o nelle prime settimane di trattamento con entacapone. La dose giornaliera di levodopa può essere ridotta del 10-30% circa, prolungando l'intervallo tra le dosi e/o riducendo la quantità di levodopa ad ogni somministrazione, tenendo in considerazione le condizioni cliniche del paziente.

Se si interrompe il trattamento con entacapone, occorre aggiustare il dosaggio delle altre terapie antiparkinson, in particolare della levodopa, per raggiungere un sufficiente controllo dei sintomi parkinsoniani.

Entacapone aumenta leggermente (5-10%) la biodisponibilità della levodopa contenuta nelle preparazioni standard di levodopa/benserazide rispetto alle preparazioni standard di levodopa/carbidopa. Quindi, i pazienti che stanno assumendo preparazioni standard a base di levodopa/benserazide possono richiedere una riduzione maggiore del dosaggio di levodopa quando viene iniziato il trattamento con entacapone.

Insufficienza renale

L'insufficienza renale non modifica la farmacocinetica di entacapone e non è necessario alcun aggiustamento posologico. Tuttavia, per i pazienti in dialisi, si può considerare la possibilità di prolungare l'intervallo tra le dosi (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

Vedere paragrafo 4.3.

Anziani (≥65 anni)

Non è richiesto alcun aggiustamento posologico di entacapone per gli anziani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Comtan nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Entacapone viene somministrato per via orale e contemporaneamente ad ogni somministrazione di levodopa/carbidopa o levodopa/benserazide.

Entacapone può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza epatica.
- Feocromocitoma.
- Uso concomitante di entacapone e degli inibitori non selettivi delle monoamino-ossidasi (MAO-A e MAO-B, ad es. fenelzina, tranilcipromina).
- Uso concomitante di un inibitore selettivo delle MAO-A con un inibitore selettivo delle MAO-B in associazione ad entacapone (vedere paragrafo 4.5).
- Storia precedente di sindrome neurolettica maligna (NMS) e/o rabdomiolisi di origine non traumatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti con malattia di Parkinson si è osservata raramente l'insorgenza di rabdomiolisi secondaria a gravi discinesie o a sindrome neurolettica maligna (NMS).

La NMS, 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 serici di creatinfosfochinasi. In casi particolari, solo alcuni di questi segni e/o sintomi possono risultare manifesti.

Negli studi clinici controllati in cui entacapone è stato interrotto improvvisamente, non sono stati riportati casi né di NMS né di rabdomiolisi in associazione al trattamento con entacapone. Dall'immissione in commercio sono stati riportati isolati casi di NMS, che si sono verificati soprattutto dopo improvvisa riduzione o interruzione del trattamento con entacapone e con altri medicinali dopaminergici concomitanti. Quando necessario, l'interruzione del trattamento con

entacapone e con altri medicinali dopaminergici deve avvenire progressivamente e, qualora si verificassero segni e/o sintomi nonostante la graduale interruzione del trattamento con entacapone, potrebbe essere necessario un incremento del dosaggio della levodopa.

La terapia con entacapone deve essere somministrata con cautela nei pazienti con cardiopatia ischemica.

A causa del suo meccanismo d'azione, entacapone può interferire con il metabolismo dei medicinali contenenti un gruppo catecolico e potenziarne l'azione. Pertanto entacapone va somministrato con cautela ai pazienti in trattamento con i medicinali metabolizzati dalle catecol-O-metil transferasi (COMT), quali ad esempio rimiterolo, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa e apomorfina (vedere anche paragrafo 4.5).

Entacapone viene sempre somministrato in aggiunta al trattamento con levodopa. Quindi le precauzioni che si applicano al trattamento con levodopa vanno tenute in considerazione anche per il trattamento con entacapone. Entacapone aumenta la biodisponibilità della levodopa contenuta nelle preparazioni standard di levodopa/benserazide maggiormente (5-10%) rispetto alle preparazioni standard di levodopa/carbidopa. Di conseguenza, le reazioni avverse dopaminergiche possono essere più frequenti quando entacapone è aggiunto al trattamento con levodopa/benserazide (vedere anche paragrafo 4.8). Per ridurre le reazioni avverse dopaminergiche legate alla levodopa, è spesso necessario aggiustare il dosaggio della levodopa nei primi giorni o nelle prime settimane di trattamento con entacapone, tenendo in considerazione le condizioni cliniche del paziente (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Entacapone può peggiorare l'ipotensione ortostatica indotta dalla levodopa. Entacapone deve essere somministrato con cautela ai pazienti che stanno assumendo altri medicinali che possono causare ipotensione ortostatica.

Negli studi clinici, gli effetti indesiderati di tipo dopaminergico (es. discinesia) sono risultati più frequenti 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 degli altri medicinali antiparkinson quando si inizia il trattamento con entacapone.

Entacapone in associazione con levodopa è stato associato a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvviso in pazienti con malattia di Parkinson. Pertanto si deve usare cautela durante la guida o l'uso di macchine (vedere anche paragrafo 4.7).

Nei pazienti che abbiano manifestato episodi di diarrea si raccomanda il monitoraggio del peso corporeo per evitare 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 l'eventualità di procedere con indagini e una terapia medica appropriate.

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, come Comtan in associazione a levodopa, possono verificarsi sintomi comportamentali da disturbi del controllo degli impulsi, comprendenti gioco d'azzardo patologico, aumento della 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.

Le compresse di Comtan contengono saccarosio. Pertanto, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non si è osservata alcuna interazione tra entacapone e carbidopa nel range di dosi consigliate. Le interazioni farmacocinetiche con benserazide non sono state studiate.

Negli studi a dosi singole in volontari sani, non si è osservata alcuna interazione tra entacapone e imipramina, né tra entacapone e moclobemide. Analogamente, negli studi a dosi ripetute in pazienti affetti da malattia di Parkinson, non si sono osservate interazioni tra entacapone e selegilina. Tuttavia, è ancora limitata l'esperienza clinica dell'uso di entacapone con parecchi altri medicinali, tra cui gli inibitori delle MAO-A, gli antidepressivi triciclici, gli inibitori del reuptake della noradrenalina, come desipramina, maprotilina e venlafaxina, i medicinali che vengono metabolizzati dalle COMT (es. composti contenenti un gruppo catecolico: rimeterolo, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa, apomorfina e paroxetina). Si deve usare cautela quando questi medicinali vengono usati in associazione ad entacapone (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Entacapone può essere usato con selegilina (inibitore selettivo MAO-B) ma la dose giornaliera di selegilina non deve superare i 10 mg.

Entacapone può formare chelati con il ferro nel tratto gastrointestinale. Entacapone e le preparazioni a base di ferro devono essere assunti a distanza almeno di 2-3 ore (vedere paragrafo 4.8).

Entacapone si lega al sito di legame II dell'albumina umana a cui si legano anche parecchi altri medicinali, inclusi diazepam e ibuprofene. Non sono stati condotti studi clinici di interazione con diazepam e medicinali antiinfiammatori non steroidei. Considerando gli studi *in vitro*, non si prevedono spiazzamenti significativi a concentrazioni terapeutiche.

A causa dell'affinità dimostrata *in vitro* nei confronti del citocromo P450 2C9 (vedere paragrafo 5.2), entacapone può potenzialmente interferire con i medicinali il cui metabolismo dipende da questo isoenzima, quali ad esempio l'isomero S-warfarin. Tuttavia, in uno studio di interazione condotto 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% [CI₉₀ 11-26%]. I valori di INR sono aumentati in media del 13% [CI₉₀ 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 entacapone.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non si sono osservati evidenti effetti teratogeni né effetti fetotossici primari negli studi condotti in animali in cui i livelli di esposizione ad entacapone erano marcatamente superiori ai livelli terapeutici. Poiché non vi è alcuna esperienza nelle donne gravide, entacapone non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Dagli studi negli animali è risultato che l'entacapone viene escreto nel latte. Non è nota la sicurezza di entacapone nei neonati. Le donne non devono allattare durante il trattamento con entacapone.

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

Comtan in associazione con levodopa può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Entacapone può, somministrato in associazione alla levodopa, causare capogiri e ortostatismo sintomatico. Pertanto è necessario prestare cautela nella guida e nell'utilizzo di macchinari.

Pazienti in trattamento con entacapone in associazione con levodopa 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 a seri rischi o a morte (per es. l'uso di macchine), fino a che tali episodi ricorrenti non si siano risolti (vedere anche paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti causate da entacapone sono legate all'aumento dell'attività dopaminergica e si verificano più comunemente all'inizio del trattamento. La riduzione del dosaggio della levodopa diminuisce la gravità e la frequenza di tali reazioni. Altre reazioni avverse rilevanti sono rappresentate da sintomi gastrointestinali, tra cui nausea, vomito, dolore addominale, stitichezza e diarrea. Le urine possono assumere una colorazione marrone-rossiccia a causa dell'entacapone, ma questo rappresenta un fenomeno innocuo.

Le reazioni avverse causate da entacapone sono in genere di intensità da lieve a moderata. Tra le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento con entacapone sono stati segnalati principalmente i sintomi gastrointestinali (es. diarrea, 2,5%) e l'aumento delle reazioni avverse dopaminergiche legate alla levodopa (es. discinesia, 1,7%).

Discinesia (27%), nausea (11%), diarrea (8%), dolori addominali (7%) e secchezza delle fauci (4,2%) sono risultati significativamente più frequenti con entacapone che con placebo in un pool di dati ottenuti da studi clinici che hanno coinvolto 406 pazienti trattati con il farmaco attivo e 296 pazienti trattati con placebo.

Alcune delle reazioni avverse, quali discinesia, nausea e dolori addominali, possono essere più frequenti con dosi più alte di entacapone (da 1.400 a 2.000 mg al giorno) che con dosi minori.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse, elencate sotto nella tabella 1, sono state raccolte sia dagli studi clinici sia dalle segnalazioni successive all'immissione in commercio di entacapone.

Tabella 1* Reazioni avverse

Disturbi psichiatrici	Comune:	Insonnia, allucinazioni, confusione, paroniria
	Molto raro:	Agitazione
Patologie del sistema nervoso	Molto comune:	Discinesia
	Comune:	Peggioramento del parkinsonismo, capogiri, distonia, ipercinesia
Patologie cardiache**	Comune:	Eventi ischemici cardiaci diversi dall'infarto miocardico (per es. angina pectoris)
	Non comune:	Infarto miocardico
Patologie gastrointestinali	Molto comune:	Nausea
	Comune:	Diarrea, dolori addominali, secchezza delle fauci, stitichezza, vomito
	Molto raro:	Anoressia
	Non nota:	Colite
Patologie epatobiliari	Raro:	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	Raro:	Rash eritematoso o maculopapuloso
	Molto raro:	Orticaria
	Non nota:	Discolorazione di pelle, capelli, barba e unghie
Patologie renali e urinarie	Molto comune:	Alterazione del colore delle urine
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune:	Spossatezza, aumento della sudorazione, cadute
	Molto raro:	Diminuzione di peso

* 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, poiché non si può ottenere nessuna valutazione affidabile dagli studi clinici o dagli studi epidemiologici).

** Le percentuali di incidenza dell'infarto miocardico e di altri eventi ischemici cardiaci (0,43% e 1,54%, rispettivamente) derivano da un'analisi di 13 studi in doppio cieco che hanno coinvolto 2.082 pazienti con fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" che assumevano entacapone.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In casi isolati entacapone in associazione con levodopa è stato associato a eccessiva sonnolenza giornaliera e ad episodi di attacchi di sonno improvviso.

Disturbi del controllo degli impulsi: nei pazienti trattati con dopamino-agonisti e/o altri trattamenti dopaminergici, come Comtan in associazione a levodopa, possono verificarsi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione

incontrollata e alimentazione compulsiva (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati isolati casi di NMS, che si sono verificati dopo improvvisa riduzione o interruzione del trattamento con entacapone e con altri trattamenti dopaminergici.

Sono stati segnalati isolati casi di rabdomiolisi.

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 riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I dati di post-marketing includono casi isolati di sovradosaggio in cui la dose giornaliera massima di entacapone è stata segnalata pari a 16.000 mg. I sintomi e i segni acuti in questi casi di sovradosaggio includevano confusione, diminuzione dell'attività, sonnolenza, ipotonia, discolorazione della pelle e orticaria. In caso di sovradosaggio acuto il trattamento è sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altre sostanze dopaminergiche, codice ATC: N04BX02

Entacapone appartiene ad una nuova classe terapeutica, gli inibitori delle catecol-O-metil transferasi (COMT). È un inibitore reversibile e specifico delle COMT ad azione principalmente periferica, studiato per essere somministrato in associazione alle preparazioni a base di levodopa. Entacapone riduce la metabolizzazione di levodopa a 3-O-metildopa (3-OMD), per inibizione dell'enzima COMT. Questo determina un aumento della AUC della levodopa. La quantità di levodopa disponibile nel cervello risulta aumentata. Entacapone prolunga così la risposta clinica alla levodopa.

Entacapone inibisce l'enzima COMT principalmente nei tessuti periferici. L'inibizione delle COMT nei globuli rossi è strettamente correlata alle concentrazioni plasmatiche di entacapone, il che indica chiaramente la reversibilità dell'inibizione delle COMT.

Studi clinici

In due studi di fase III in doppio cieco, condotti in un totale di 376 pazienti affetti da malattia di Parkinson con fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose", entacapone o placebo sono stati somministrati con ciascuna dose delle preparazioni di levodopa/inibitori della decarbossilasi. I risultati sono elencati nella tabella 2. Nello studio I, il periodo giornaliero "on" (in ore) è stato calcolato dai diari quotidiani e nello studio II è stata calcolata la proporzione del periodo giornaliero "on".

Tabella 2 Periodo giornaliero “on” (Media + D.S.)

Studio I: periodo giornaliero “on” (h)			
	Entacapone (n=85)	Placebo (n=86)	Differenza
Basale	9,3±2,2	9,2±2,5	
Settimana 8-24	10,7±2,2	9,4±2,6	1 h 20 min (8,3%) CI _{95%} 45 min, 1 h 56 min
Studio II: proporzione del periodo giornaliero “on” (%)			
	Entacapone (n=103)	Placebo (n=102)	Differenza
Basale	60,0±15,2	60,8±14,0	
Settimana 8-24	66,8±14,5	62,8±16,80	4,5% (0 h 35 min) CI _{95%} 0,93%; 7,97%

Si sono osservate corrispondenti diminuzioni del periodo “off”.

Nello studio I, la percentuale di cambiamento rispetto al basale del periodo “off” è risultata pari a –24% nel gruppo trattato con entacapone, e dello 0% nel gruppo trattato con placebo. I corrispondenti dati nello studio II sono risultati pari a –18% e –5%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali del principio attivo

Assorbimento

L’assorbimento di entacapone è caratterizzato da un’elevata variabilità intra e interindividuale.

La concentrazione plasmatica al picco (C_{max}) viene in genere raggiunta circa un’ora dopo l’ingestione di una compressa di entacapone da 200 mg. La sostanza è soggetta ad un consistente metabolismo di primo passaggio. La biodisponibilità di entacapone è circa del 35% dopo la somministrazione di una dose orale. Il cibo non modifica in maniera significativa l’assorbimento di entacapone.

Distribuzione

Dopo l’assorbimento a livello del tratto gastrointestinale, entacapone viene distribuito rapidamente nei tessuti periferici, con un volume di distribuzione di 20 litri allo stato stazionario (steady state, V_{dss}). Circa il 92% della dose viene eliminato durante la fase β , con una breve emivita di eliminazione pari a 30 minuti. La clearance totale di entacapone è di circa 800 ml/min.

Entacapone si lega fortemente alle proteine plasmatiche, principalmente all’albumina. Nel plasma umano, la frazione non legata è pari a circa il 2,0% nell’intervallo di concentrazioni terapeutiche. Alle concentrazioni terapeutiche, entacapone non spiazzava altre sostanze fortemente legate (quali warfarina, acido salicilico, fenilbutazone o diazepam), né viene spiazzato in maniera significativa da alcuna di queste sostanze alle concentrazioni terapeutiche o a concentrazioni superiori.

Biotrasformazione

Una piccola quantità di entacapone, l’isomero (E), viene convertito nell’isomero (Z). L’isomero (E) rappresenta il 95% dell’AUC di entacapone. Il rimanente 5% è dato dall’isomero (Z) e da tracce di altri metaboliti.

I dati di studi condotti *in vitro* su preparazioni di microsomi epatici umani indicano che entacapone inibisce il citocromo P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). 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).

Eliminazione

L'eliminazione di entacapone segue principalmente vie metaboliche non renali. Si ritiene che l'80-90% della dose sia escreta nelle feci, sebbene ciò non sia stato confermato nell'uomo. Circa il 10-20% è escreto nelle urine. Nelle urine sono presenti solo tracce di entacapone immutato. La quota principale (95%) del prodotto escreto nelle urine è coniugato con l'acido glicuronico. Solo l'1% circa dei metaboliti individuati nelle urine derivano da un processo ossidativo.

Caratteristiche nei pazienti

Le proprietà farmacocinetiche di entacapone sono simili sia nei giovani che negli anziani. Il metabolismo del medicinale risulta rallentato nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (Child-Pugh di Classe A e B), che si traduce in una maggiore concentrazione di entacapone nel plasma nelle fasi sia di assorbimento che di eliminazione (vedere paragrafo 4.3). L'insufficienza renale non modifica la farmacocinetica di entacapone. Tuttavia, per i pazienti in dialisi, si può considerare la possibilità di prolungare l'intervallo tra le dosi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano 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 si sono osservati casi di anemia, dovuti molto probabilmente alla capacità di entacapone di chelare il ferro. Per quanto riguarda la tossicità riproduttiva, nei conigli esposti a livelli compresi nell'intervallo terapeutico si sono osservati diminuzione del peso fetale e un leggero ritardo dello sviluppo osseo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Mannitolo
Croscarmellosio sodico
Olio vegetale idrogenato
Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa
Polisorbato 80
Glicerolo 85%
Saccarosio
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Titanio diossido (E171)
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bottiglie di vetro ambrato (idrolitico di tipo III) con tappo di chiusura in polipropilene di colore bianco, contenenti 30, 60 o 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

EU/1/98/081/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 settembre 1998

Data del rinnovo più recente: 03 settembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.