

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Entacapone Orion 200 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'entacapone.

### Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 0,53 mg de lécithine de soja et 7,9 mg de sodium en tant qu'un constituant des excipients.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé pelliculé brun-orangé, ovale, biconvexe, avec « COMT » gravé sur une face.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

L'entacapone est indiqué comme adjuvant aux traitements standards par lévodopa/bensérazide ou lévodopa/carbidopa chez des patients adultes atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisées avec ces associations.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

L'entacapone doit être utilisé uniquement en association avec lévodopa/bensérazide ou lévodopa/carbidopa. Les informations concernant la prescription des médicaments à base de lévodopa sont applicables à leur utilisation conjointe avec l'entacapone.

#### Posologie

Prendre un comprimé de 200 mg avec chaque dose de lévodopa/inhibiteur de la dopa décarboxylase. La dose maximale recommandée est de 200 mg dix fois par jour, soit 2 000 mg d'entacapone.

L'entacapone augmente les effets de la lévodopa. Aussi, pour réduire les réactions indésirables dopaminergiques de la lévodopa, comme les dyskinésies, les nausées, les vomissements et les hallucinations, il est souvent nécessaire d'ajuster la posologie de la lévodopa au cours des premiers jours ou des premières semaines de traitement par l'entacapone. En fonction de l'état clinique du patient, la dose quotidienne de lévodopa pourra être réduite d'environ 10 à 30% en augmentant l'intervalle entre les prises et/ou en réduisant la quantité de lévodopa par prise.

Si le traitement par l'entacapone est arrêté, il est nécessaire d'ajuster la posologie des autres traitements antiparkinsoniens, particulièrement la lévodopa, afin d'obtenir un contrôle suffisant des symptômes parkinsoniens.

L'entacapone augmente légèrement plus (de 5 à 10%) la biodisponibilité de la lévodopa à partir des préparations standard de lévodopa/bensérazide qu'avec des préparations standard de lévodopa/carbidopa. En conséquence, pour les patients traités par les préparations standard de

lévodopa/bensérazide, une réduction plus importante de la dose de lévodopa pourra être nécessaire lors de l'instauration du traitement par l'entacapone.

#### *Insuffisance rénale*

L'insuffisance rénale n'influence pas le profil pharmacocinétique de l'entacapone et il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie. Toutefois, une augmentation de l'intervalle entre les prises pourra être envisagée chez les patients dialysés (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Voir rubrique 4.3.

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement de la posologie d'entacapone n'est nécessaire chez les personnes âgées.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Entacapone Orion chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

L'entacapone est administré par voie orale simultanément avec chaque dose de lévodopa/carbidopa ou lévodopa/ bensérazide.

L'entacapone peut être pris avec ou sans aliments (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou aux arachides ou au soja ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique.
- Phéochromocytome.
- Utilisation concomitante de l'entacapone et des inhibiteurs non sélectifs des monoamines oxydases (IMAO-A et IMAO-B) comme par exemple la phénelzine et la tranlycypromine.
- Utilisation concomitante de l'entacapone et d'une association d'IMAO-A sélectif et d'IMAO-B sélectif (voir rubrique 4.5).
- Antécédents de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) et/ou de rhabdomyolyse non traumatique.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

De rares cas de rhabdomyolyse secondaire à des dyskinésies sévères ou à des syndromes malins des neuroleptiques (SMN) ont été observés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

Le SMN, incluant rhabdomyolyse et hyperthermie, se caractérise par des symptômes moteurs (rigidité, myoclonie, tremblements), des troubles psychiques (par exemple : agitation, confusion, coma), une hyperthermie, des troubles du système nerveux autonome (tachycardie, variation de la pression artérielle) et par des taux sériques élevés de créatine phosphokinase (CPK). Dans certains cas, seuls quelques-uns de ces symptômes et/ou observations peuvent apparaître.

Ni le SMN, ni la rhabdomyolyse n'ont été rapportés en association avec un traitement par l'entacapone dans les études contrôlées lors de l'interruption brutale du traitement. Depuis la mise sur le marché, des cas isolés de SMN ont été signalés, particulièrement suite à une diminution ou un arrêt brutal de l'entacapone et d'autres médicaments dopaminergiques associés. En cas de nécessité, l'interruption de l'entacapone et d'autres traitements dopaminergiques sera progressive et dans le cas

où des signes et/ou des symptômes apparaissent malgré un arrêt progressif de l'entacapone, une augmentation de la dose de lévodopa pourra être nécessaire.

L'entacapone doit être administré avec précaution chez les patients atteints de cardiopathies ischémiques.

En raison de son mécanisme d'action, l'entacapone peut interférer avec le métabolisme de médicaments contenant un groupement catéchol et potentialiser leur action. L'entacapone devra donc être administré avec prudence chez les patients traités par des médicaments métabolisés par la catéchol-0-méthyl transférase (COMT), comme le rimitérole, l'isoprénaline, l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine, la dobutamine, l'alpha-méthyl dopa et l'apomorphine (voir également rubrique 4.5).

L'entacapone est toujours administré comme adjuvant à la lévodopa. En conséquence, les précautions d'emploi de la lévodopa doivent également être prises en considération lors du traitement par l'entacapone. L'entacapone augmente plus la biodisponibilité de la lévodopa à partir des préparations standard de lévodopa/bensérazide (de 5 à 10% de plus) qu'à partir des préparations standard de lévodopa/carbidopa. En conséquence, les effets indésirables dopaminergiques peuvent être plus fréquents lorsque l'entacapone est associé au traitement à base de lévodopa/bensérazide (voir également la rubrique 4.8). Pour réduire les réactions indésirables dopaminergiques liées à la lévodopa, il est souvent nécessaire d'ajuster la posologie de la lévodopa durant les premiers jours ou les premières semaines suivant l'instauration du traitement par l'entacapone, en fonction de l'état clinique du patient (voir rubriques 4.2 et 4.8).

L'entacapone est susceptible d'aggraver l'hypotension orthostatique induite par la lévodopa. L'entacapone doit être donné avec précautions aux patients qui prennent d'autres médicaments pouvant entraîner une hypotension orthostatique.

Lors des études cliniques, les effets indésirables dopaminergiques, par ex. les dyskinésies, ont été plus fréquemment observés chez les patients qui recevaient l'association entacapone plus agonistes dopaminergiques (comme la bromocriptine), la sélégiline ou l'amantadine, que ceux qui recevaient l'association placebo plus agonistes dopaminergiques, la sélégiline ou l'amantadine. La posologie des autres médicaments antiparkinsoniens pourra donc nécessiter un ajustement lors de l'instauration du traitement par l'entacapone.

Des somnolences et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été observés avec l'entacapone en association à la lévodopa chez des patients parkinsoniens. Une prudence particulière doit être recommandée en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines (voir également la rubrique 4.7).

Pour les patients présentant une diarrhée, un suivi du poids est recommandé afin d'éviter une perte de poids potentielle excessive. Une diarrhée prolongée ou persistante survenant lors de la prise d'entacapone peut être un signe de colite. En cas de diarrhée prolongée ou persistante, le médicament doit être arrêté et un traitement médical approprié ainsi que des investigations doivent être envisagés.

Les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les aidants doivent être informés sur le fait que des troubles du contrôle des impulsions incluant le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques tel que Entacapone Orion en association avec la lévodopa. Une révision du traitement est recommandée si de tels symptômes apparaissent.

Pour les patients présentant une anorexie progressive, une asthénie et une perte de poids sur une durée relativement courte, un examen médical général incluant une évaluation de la fonction hépatique doit être considéré.

Entacapone Orion contient de la lécithine de soja. Les patients qui sont hypersensibles aux arachides ou au soja ne devraient pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 7,9 mg de sodium par comprimé. La dose quotidienne maximale recommandée (10 comprimés) contient 79 mg de sodium, ce qui équivaut à 4 % de la prise quotidienne maximale recommandée par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune interaction entre l'entacapone et la carbidopa n'a été observée dans la fourchette posologique recommandée. L'interaction pharmacocinétique avec la benserazide n'a pas été étudiée.

Au cours d'études en dose unique réalisées chez des volontaires sains, aucune interaction n'a été observée entre l'entacapone et l'imipramine ou entre l'entacapone et le moclobémide. De même, aucune interaction n'a été constatée entre l'entacapone et la sélégiline au cours d'études à doses répétées réalisées chez des patients parkinsoniens. Cependant, l'expérience clinique est limitée pour l'utilisation de l'entacapone en association avec certains médicaments, comme les inhibiteurs de la MAO-A, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (comme la désipramine, la maprotiline et la venlafaxine) et les médicaments, qui sont métabolisés par la COMT (ex : substances contenant un groupement catéchol : rimitérol, isoprénaline, adrénaline, noradrénaline, dopamine, dobutamine, alpha-méthyl-dopa, apomorphine et paroxétine). Une association de ces médicaments à l'entacapone doit être réalisée avec prudence (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'entacapone peut être utilisé avec la sélégiline (un inhibiteur sélectif de la MAO-B), mais les doses quotidiennes de sélégiline ne doivent pas dépasser 10 mg.

L'entacapone peut former des chélates avec le fer au niveau du tractus gastro-intestinal. L'entacapone et les préparations à base de fer devront donc être administrés à au moins 2 à 3 heures d'intervalle (voir rubrique 4.8).

L'entacapone se lie au site II de liaison de l'albumine humaine, sur lequel se lie également un certain nombre d'autres médicaments, dont le diazépam et l'ibuprofène. Aucune étude d'interaction clinique avec le diazépam et les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'a été conduite. Selon les études *in vitro*, aucun déplacement significatif n'est attendu aux concentrations thérapeutiques de ces médicaments.

Du fait de son affinité *in vitro* au cytochrome P450 2C9 (voir rubrique 5.2), l'entacapone peut potentiellement interférer avec les médicaments dont le métabolisme est dépendant de cette isoenzyme, tels que la S-warfarine. Toutefois, dans une étude d'interactions médicamenteuses chez des volontaires sains, l'entacapone n'a pas modifié les taux plasmatiques de la S-warfarine, tandis que l'ASC de la R-warfarine a augmenté en moyenne de 18% [CI<sub>90</sub> 11% - 26%]. Les valeurs d'INR ont augmenté en moyenne de 13% [CI<sub>90</sub> 6% - 19%]. Ainsi, un contrôle de l'INR est recommandé quand un traitement par l'entacapone est instauré chez les patients sous warfarine.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Aucun effet tératogène évident ou d'effets fœtotoxiques primaires n'ont été observés lors des études chez l'animal, au cours desquelles les doses de l'entacapone étaient notablement supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme. En l'absence de données concernant l'utilisation de l'entacapone chez la femme enceinte, l'entacapone ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

## Allaitement

Au cours des études chez l'animal, l'entacapone a été excrété dans le lait. La tolérance de l'entacapone chez les nouveau-nés est inconnue. Les femmes traitées par l'entacapone ne doivent pas allaiter.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Entacapone Orion, en association à la lévodopa, peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'entacapone, associé à la lévodopa peut provoquer des vertiges et une hypotension orthostatique symptomatique. Par conséquent la prudence s'impose lors de la conduite de véhicules ou lors de l'utilisation de machines.

Les patients traités par l'entacapone en association avec la lévodopa, et présentant des somnolences et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de la vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple, l'utilisation de machines) jusqu'à la disparition de ces effets (voir rubrique 4.4).

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'entacapone sont liés à l'augmentation de l'activité dopaminergique et se produisent le plus souvent en début de traitement. La réduction de la posologie de la lévodopa permet de diminuer la sévérité et la fréquence de ces effets. Les autres effets indésirables les plus fréquents sont des symptômes gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la constipation et de la diarrhée. Les urines peuvent prendre une coloration brun-rouge sous l'effet de l'entacapone, mais c'est un phénomène bénin.

Habituellement, les effets indésirables liés à l'entacapone sont d'intensité légère à modérée. Lors des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents ayant imposé l'arrêt du traitement par l'entacapone ont été des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée 2,5 %, par exemple) ainsi que des effets indésirables liés à une augmentation de l'activité dopaminergique de la lévodopa (dyskinésies 1,7 % par exemple).

Selon les données rassemblées à partir d'études cliniques comprenant 406 patients traités par le médicament et 296 patients traités par placebo, les dyskinésies (27 %), les nausées (11%), la diarrhée (8 %), les douleurs abdominales (7 %) et la sécheresse de la bouche (4,2 %) ont été rapportées significativement plus fréquemment avec l'entacapone qu'avec le placebo.

Certains effets indésirables tels que les dyskinésies, les nausées et les douleurs abdominales peuvent être plus fréquents lors de l'administration de doses élevées d'entacapone (1 400 à 2 000 mg par jour) que lors d'administration de doses plus faibles.

### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés dans le Tableau 1 ci-dessous, sont ceux recueillis lors des études cliniques menées avec l'entacapone et depuis sa mise sur le marché.

**Tableau 1\* Effets indésirables**

<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquent :	Insomnies, hallucinations, confusion, rêves anormaux
Très rare :	Agitation
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent :	Dyskinésies
Fréquent :	Aggravation du syndrome parkinsonien, vertiges, dystonie, hyperkinésie
<b>Affections cardiaques**</b>	

Fréquent :	Manifestations de cardiopathie ischémique autres que l'infarctus du myocarde (par exemple l'angor)
Peu fréquent :	Infarctus du myocarde
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent :	Nausées
Fréquent :	Diarrhée, douleurs abdominales, sécheresse de la bouche, constipation, vomissements
Très rare :	Anorexie
Fréquence indéterminée :	Colite
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Rare :	Anomalies des tests de la fonction hépatique
Fréquence indéterminée :	Hépatite principalement de type cholestatique (voir rubrique 4.4)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Rare :	Rash érythémateux ou maculopapuleux
Très rare :	Urticaire
Fréquence indéterminée :	Décoloration de la peau, cheveux, barbe et ongles
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Très fréquent :	Coloration anormale des urines
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquent :	Fatigue, hypersudation, chute
Très rare :	Perte de poids

\* Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles puisqu'aucune estimation valable ne peut se faire sur la base des études cliniques ou épidémiologiques).

\*\* Les incidences des infarctus du myocarde et des autres manifestations de cardiopathie ischémique (0,43 % et 1,54 % respectivement) sont issues d'une analyse de 13 études en double-aveugle impliquant 2 082 patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose et recevant l'entacapone.

#### Description des effets indésirables sélectionnés

Des cas isolés de somnolence diurne excessive et d'accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés sous entacapone en association à la lévodopa.

Troubles du contrôle des impulsions : le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques tel que l'entacapone en association avec la lévodopa (voir rubrique 4.4).

Des cas isolés de SMN ont été signalés suite à une diminution ou un arrêt brutal de l'entacapone et d'autres traitements dopaminergiques.

Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été signalés.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Des cas isolés de surdosage pour lesquels la dose quotidienne rapportée la plus élevée était de 16 000 mg ont été rapportés après la commercialisation. Dans ces cas, les symptômes et signes aigus de surdosage rapportés comprenaient confusion, diminution de l'activité, somnolence, hypotonie, décoloration de la peau et urticaire. Le traitement de l'intoxication aiguë est symptomatique.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres agents dopaminergiques, Code ATC : N04 BX 02.

L'entacapone appartient à une nouvelle classe thérapeutique, la classe des inhibiteurs de la catéchol O-méthyltransférase (COMT). C'est un inhibiteur spécifique et réversible de la COMT qui agit principalement au niveau périphérique, et qui est destiné à être administré en association avec des médicaments contenant de la lévodopa. L'entacapone diminue la biotransformation de la lévodopa en 3-O-méthyl-dopa (3-OMD) par inhibition de l'enzyme COMT. Ceci conduit à une augmentation de l'ASC (Aire Sous la Courbe) de la lévodopa. La quantité de lévodopa disponible au cerveau est augmentée. L'entacapone prolonge donc la réponse clinique à la lévodopa.

L'entacapone inhibe l'enzyme COMT principalement dans les tissus périphériques. L'inhibition de la COMT dans les hématies est proportionnelle à la concentration plasmatique de l'entacapone indiquant clairement que l'inhibition de la COMT est réversible.

#### Etudes cliniques

Dans deux études en double aveugle de phase III portant sur un total de 376 patients atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose l'entacapone ou un placebo ont été administrés avec chaque dose de lévodopa/inhibiteurs de la dopa décarboxylase. Les résultats figurent dans le tableau 2. Ont été mesurées, dans l'étude I, la période ON quotidienne (en heures) à partir des carnets du patient, et dans l'étude II, la proportion quotidienne de période ON.

**Tableau 2 : Période ON quotidienne (moyenne ± D.S.)**

<b>Etude I : Période ON quotidienne (h)</b>			
	<b>Entacapone (n=85)</b>	<b>Placebo (n=86)</b>	<b>Différence</b>
<b>Valeur initiale</b>	9,3±2,2	9,2±2,5	
<b>Semaines 8-24</b>	10,7±2,2	9,4±2,6	1 h 20 min (8,3%) IC <sub>95%</sub> 45 min, 1 h 56 min
<b>Etude II : Proportion de période ON (%) quotidienne</b>			
	<b>Entacapone (n=103)</b>	<b>Placebo (n=102)</b>	<b>Différence</b>
<b>Valeur initiale</b>	60,0±15,2	60,8±14,0	
<b>Semaines 8-24</b>	66,8±14,5	62,8±16,80	4,5% (0 h 35 min) IC <sub>95%</sub> 0,93% ; 7,97%

Des diminutions correspondantes des périodes OFF ont été observées.

La réduction des périodes OFF par rapport au niveau initial était de -24 % dans le groupe entacapone et de 0 % dans le groupe placebo dans l'étude I. Les valeurs correspondantes pour l'étude II étaient de -18 % et de -5 %.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Caractéristiques générales du principe actif



### *Absorption*

Les variations intra- et interindividuelles de l'absorption de l'entacapone sont importantes.

Les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) sont généralement atteintes environ 1 heure après l'administration d'un comprimé de 200 mg de l'entacapone. Le produit est sujet à un effet de premier passage hépatique important. La biodisponibilité de l'entacapone est d'environ 35 % après administration d'une dose orale. La nourriture n'a pas d'influence significative sur l'absorption de l'entacapone.

### *Distribution*

Après absorption par le tractus gastro-intestinal, l'entacapone est rapidement distribué dans les tissus périphériques avec un volume de distribution de 20 litres à l'état d'équilibre ( $V_{dss}$ ). Environ 92 % de la dose est éliminée lors de la phase  $\beta$  avec une demi-vie d'élimination courte de 30 minutes. La clairance totale de l'entacapone est d'environ 800 ml/min.

L'entacapone est fortement lié aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Dans le plasma humain, la fraction non liée est d'environ 2,0 %, dans la fourchette des concentrations thérapeutiques. A ces mêmes concentrations, l'entacapone ne modifie pas la fixation de molécules fortement liées aux protéines plasmatiques (p.ex. warfarine, acide salicylique, phénylbutazone ou diazépam). L'entacapone n'est pas non plus déplacé de manière significative par ces molécules pour des concentrations thérapeutiques ou plus élevées.

### *Biotransformation*

Une faible quantité d'entacapone qui est l'isomère (*E*), est convertie en isomère (*Z*). L'isomère (*E*) représente 95 % de l'ASC de l'entacapone. L'isomère (*Z*) et les autres métabolites retrouvés à l'état de traces constituent les 5 % restants.

Des données provenant d'études *in vitro* utilisant des préparations hépatiques microsomales humaines indiquent que l'entacapone inhibe le cytochrome P450 2C9 ( $IC_{50} \sim 4 \mu M$ ). L'entacapone a montré une inhibition faible ou nulle des autres types d'isoenzymes P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A et CYP2C19) (voir rubrique 4.5).

### *Élimination*

L'élimination de l'entacapone s'effectue principalement par voie métabolique non rénale. Il est estimé qu'environ 80 à 90 % de la dose est excrétée dans les fèces, bien que ceci n'ait pas été démontré chez l'homme. Environ 10 à 20 % sont excrétés dans les urines. L'entacapone sous forme inchangée n'est détecté qu'à l'état de traces dans les urines. La majeure partie (95 %) du produit excrétée dans les urines, est retrouvée sous forme glycuconjuguée. Seulement 1 % environ des métabolites retrouvés dans les urines résultent d'un métabolisme oxydatif.

### Caractéristiques selon les patients

Les propriétés pharmacocinétiques de l'entacapone sont similaires chez les personnes jeunes et âgées. La biotransformation du médicament est ralentie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh Classe A et B), il en résulte une augmentation des concentrations plasmatiques de l'entacapone dans les phases d'absorption et d'élimination (voir rubrique 4.3). L'insuffisance rénale n'altère pas la pharmacocinétique de l'entacapone. Cependant, des prises plus espacées pourront être envisagées chez les patients dialysés.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans les études de toxicité à doses répétées des anémies, probablement principalement dues aux propriétés chélatrices du fer de l'entacapone, ont été observées. Concernant la toxicité sur la reproduction, une diminution du poids fœtal ainsi qu'un léger retard du

développement osseux ont été observés chez les lapins pour des taux d'exposition systémique inclus dans la fourchette thérapeutique.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Povidone  
Stéarate de magnésium.

#### Pelliculage

Alcool polyvinyle partiellement hydrolysé  
Talc  
Macrogol  
Lécithine de soja  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons blancs avec bouchon inviolable blanc, en polypropylène (PP), contenant 30, 60, 100 ou 175 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlande

## **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/11/708/001-004

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 18 août 2011

Date de dernier renouvellement : 08 avril 2016

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
FI-24100 Salo  
Finlande

Orion Corporation Orion Pharma  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETAGE DE LA BOÎTE ET DU FLACON/TUBE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Entacapone Orion 200 mg comprimés pelliculés  
entacapone

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé contient 200 mg d'entacapone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient de la lécithine de soja et du sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

*Boîte*

30 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés  
175 comprimés pelliculés

*Étiquette du flacon*

30 comprimés  
60 comprimés  
100 comprimés  
175 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**



**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ***Boîte*

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlande

*Étiquette du flacon*

Orion Corporation

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/11/708/001	30 comprimés pelliculés
EU/1/11/708/002	60 comprimés pelliculés
EU/1/11/708/003	100 comprimés pelliculés
EU/1/11/708/004	175 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

entacapone orion 200 mg [uniquement pour la boîte]

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus [uniquement pour la boîte]

## 18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

[uniquement pour la boîte] :

PC {numéro}  
SN {numéro}  
NN {numéro}

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Entacapone Orion 200 mg comprimés pelliculés entacapone

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce que Entacapone Orion et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Entacapone Orion
3. Comment prendre Entacapone Orion
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Entacapone Orion
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Entacapone Orion et dans quel cas est-il utilisé**

Les comprimés de Entacapone Orion contiennent de l'entacapone et sont utilisés en association avec la lévodopa pour traiter la maladie de Parkinson. Entacapone Orion aide la lévodopa à diminuer les symptômes parkinsoniens. Entacapone Orion n'a aucun effet sur l'amélioration des symptômes de la maladie de Parkinson sauf s'il est pris avec la lévodopa.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Entacapone Orion**

##### **Ne prenez jamais Entacapone Orion**

- si vous êtes allergique à l'entacapone ou aux arachides ou au soja ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous avez une tumeur de la glande surrénale (connue sous le nom de phéochromocytome ; cela peut augmenter le risque d'hypertension artérielle sévère) ;
- si vous prenez certains antidépresseurs (contactez votre médecin ou votre pharmacien pour savoir si votre médicament antidépresseur est compatible avec Entacapone Orion) ;
- si vous avez une maladie du foie ;
- si vous avez souffert d'une réaction rare aux médicaments antipsychotiques appelée syndrome malin des neuroleptiques (SMN). Voir rubrique 4 Effets indésirables éventuels pour les caractéristiques du SMN ;
- si vous avez déjà souffert d'un trouble musculaire rare appelé rhabdomyolyse qui n'a pas été provoqué par un traumatisme.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Entacapone Orion:

- si vous avez déjà eu une crise cardiaque ou toute autre maladie de cœur ;
- si vous prenez un médicament qui peut causer des sensations de vertige ou des étourdissements (pression sanguine basse) lorsque vous vous levez d'une chaise ou de votre lit ;
- si vous présentez une diarrhée prolongée, consultez votre médecin car il peut s'agir d'un signe d'inflammation du côlon ;

- si vous présentez une diarrhée, un suivi du poids est recommandé afin d'éviter une perte de poids potentielle excessive ;
- si vous présentez une perte d'appétit augmentée, une faiblesse, un épuisement et une perte de poids sur une durée relativement courte, un examen médical général incluant une évaluation de la fonction hépatique doit être considéré.

Informez votre médecin si vous ou votre famille/aidant remarquez que vous développez des pulsions et des envies de vous comporter de façon inhabituelle ou si vous êtes incapable de résister à l'impulsion, la pulsion ou la tentation d'effectuer des activités susceptibles de vous nuire ou de nuire aux autres. Ces comportements sont appelés troubles du contrôle des impulsions et peuvent inclure le jeu addictif, des ingestions de nourriture ou des dépenses excessives, une libido anormalement élevée ou une préoccupation liée à une augmentation des pensées ou désirs sexuels. Votre médecin pourrait avoir besoin de revoir vos traitements.

Comme les comprimés de Entacapone Orion doivent être pris en association avec des médicaments contenant de la lévodopa, veuillez lire également la notice de ces médicaments avec attention. La dose des autres médicaments qui traitent la maladie de Parkinson doit être ajustée avant de commencer à prendre Entacapone Orion. Suivre les instructions que le médecin vous a données.

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une réaction sévère mais rare à certains médicaments, et peut survenir en particulier lorsque Entacapone Orion et d'autres médicaments qui traitent la maladie de Parkinson sont arrêtés brutalement ou si leur dose est réduite. Pour les caractéristiques du SMN voir rubrique 4 Effets indésirables éventuels. Votre médecin pourra vous conseiller d'arrêter progressivement le traitement par Entacapone Orion et par les autres médicaments qui traitent la maladie de Parkinson.

Entacapone Orion pris avec de la lévodopa peut provoquer une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine. Si cela arrive, vous ne devez pas conduire ou utiliser des outils ou machines (voir « Conduite de véhicules et utilisation de machines »).

#### **Autres médicaments et Entacapone Orion**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier, prenez contact avec votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- le rimitérol, l'isoprénaline, l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine, la dobutamine, l'alpha-méthyl-dopa, l'apomorphine
- des antidépresseurs incluant : la désipramine, la maprotiline, la venlafaxine, la paroxétine
- la warfarine, utilisée pour fluidifier le sang
- les suppléments de fer. Entacapone Orion peut rendre votre digestion du fer plus difficile. Donc, ne prenez pas en même temps Entacapone Orion avec des suppléments de fer. Après la prise de l'un des deux, attendez au moins 2 à 3 heures avant de prendre l'autre.

#### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Ne prenez pas Entacapone Orion pendant la grossesse ou si vous allaitez.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Associé à la lévodopa, Entacapone Orion peut diminuer votre tension artérielle, ce qui pourrait provoquer chez vous des étourdissements ou des sensations de vertige. Soyez particulièrement prudent si vous conduisez ou si vous utilisez des outils ou machines.

De plus, associé à la lévodopa, Entacapone Orion peut vous rendre très somnolent ou parfois vous amener à des accès de sommeil d'apparition soudaine.

Ne pas conduire ou utiliser certains outils ou machines si vous ressentez ces effets indésirables.

### **Entacapone Orion contient de la lécithine de soja et du sodium**

Entacapone Orion contient de la lécithine de soja. Si vous êtes allergique aux arachides ou au soja, ne prenez pas ce médicament.

Chaque comprimé de ce médicament contient 7,9 mg de sodium (le principal composant du sel de table/de cuisine). La dose maximale quotidienne recommandée (10 comprimés) contient 79 mg de sodium. Cela équivaut à 4 % de la prise alimentaire quotidienne maximale de sodium recommandée pour un adulte.

### **3. Comment prendre Entacapone Orion**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

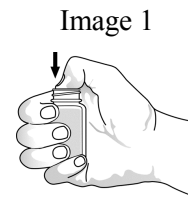
Entacapone Orion est utilisé en association avec les médicaments à base de lévodopa (soit lévodopa/carbidopa, soit lévodopa/bensérazide). Vous pouvez également prendre en plus d'autres médicaments qui traitent la maladie de Parkinson.

La dose recommandée de Entacapone Orion est d'un comprimé à 200 mg avec chaque dose de lévodopa. La dose maximum recommandée est de 10 comprimés par jour, c'est-à-dire 2 000 mg de Entacapone Orion.

Si vous êtes sous dialyse pour insuffisance rénale, votre médecin peut vous demander d'augmenter le délai entre les prises.

Pour ouvrir le flacon lors de la première utilisation:

Ouvrir le bouchon, puis appuyer avec votre pouce sur le joint jusqu'à ce qu'il casse. Voir image 1.



#### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

Il n'existe qu'une expérience limitée avec Entacapone Orion chez les patients de moins de 18 ans. Dès lors, l'utilisation de Entacapone Orion chez les enfants ou adolescents n'est pas recommandée.

#### **Si vous avez pris plus de Entacapone Orion que vous n'auriez dû**

En cas de surdosage, veuillez consulter votre médecin, pharmacien ou adressez-vous immédiatement à l'hôpital le plus proche.

#### **Si vous oubliez de prendre Entacapone Orion**

Si vous oubliez de prendre votre comprimé de Entacapone Orion avec votre dose de lévodopa, vous devez poursuivre le traitement en prenant un comprimé de Entacapone Orion avec la dose de lévodopa suivante.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre Entacapone Orion**

N'arrêtez pas la prise de Entacapone Orion sauf si c'est votre médecin qui vous le demande.

Lors de l'arrêt, votre médecin peut avoir besoin de réajuster la posologie de vos autres médicaments qui traitent la maladie de Parkinson. Un arrêt brutal de Entacapone Orion et des autres médicaments qui traitent la maladie de Parkinson peut entraîner des effets indésirables. Voir rubrique 2 Avertissements et précautions.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables provoqués par Entacapone Orion sont habituellement légers à modérés.

Certains effets indésirables sont souvent causés par l'augmentation des effets du traitement par la lévodopa et se manifestent généralement en début de traitement. Si vous constatez de tels effets en début de traitement par Entacapone Orion, contactez votre médecin afin qu'il ajuste éventuellement la posologie de la lévodopa.

##### Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 patient sur 10) :

- Mouvements incontrôlables avec des difficultés pour effectuer des mouvements volontaires (dyskinésies) ;
- nausées ;
- coloration bénigne brun-rougeâtre des urines.

##### Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Mouvements excessifs (hyperkinésies), aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson, crampes musculaires prolongées (dystonie) ;
- vomissements, diarrhée, douleur abdominale, constipation, sécheresse buccale ;
- sensation vertigineuse, fatigue, augmentation de la transpiration, chute ;
- hallucinations (visuelles, auditives, du toucher, de l'odorat), insomnie, rêves très marquants, et confusion ;
- événements cardiaques ou artériels (par exemple douleur thoracique).

##### Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Crise cardiaque.

##### Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- Eruptions cutanées ;
- résultats anormaux des tests de la fonction hépatique.

##### Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

- Agitation ;
- perte d'appétit, perte de poids ;
- urticaire.

##### Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Inflammation du colon (colite), inflammation du foie (hépatite) avec jaunissement de la peau et du blanc des yeux ;
- décoloration de la peau, des cheveux, de la barbe et des ongles.

##### Lorsque Entacapone Orion est donné à forte dose :

Aux doses de 1\_400 à 2\_000 mg par jour, les effets indésirables suivants peuvent se produire :

- Mouvements incontrôlables ;
- nausées ;
- douleur abdominale.

##### D'autres effets indésirables importants peuvent survenir :

- Entacapone Orion pris avec la lévodopa peut rarement vous rendre très somnolent pendant la journée et vous provoquer un accès de sommeil d'apparition soudaine ;
- Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une réaction sévère rare à des médicaments utilisés pour traiter des troubles du système nerveux central. Il est caractérisé par une rigidité, des contractions musculaires, des tremblements, une agitation, une confusion, un coma, une température corporelle élevée, un rythme cardiaque accéléré et une pression sanguine instable ;
- Un trouble musculaire rare grave (rhabdomyolyse) qui entraîne douleur, fragilité et faiblesse des muscles et peut mener à des problèmes rénaux.

Vous pouvez rencontrer les effets secondaires suivants :

- Incapacité à résister à l'impulsion de faire une action qui pourrait vous nuire, ce qui peut inclure :
  - forte impulsion à jouer (de l'argent) excessivement en dépit de conséquences graves pour vous ou votre famille ;
  - intérêt sexuel altéré ou augmenté, et comportement préoccupant pour vous ou pour les autres, par exemple, une augmentation des pulsions sexuelles ;
  - dépenses ou achats excessifs incontrôlables ;
  - manger de façon excessive (manger de grosses quantités de nourriture dans un court laps de temps) ou manger de façon compulsive (manger plus de nourriture que d'habitude et plus qu'il n'en faut pour satisfaire votre faim).

Informez votre médecin si vous présentez un de ces comportements; il discutera des moyens de gérer ou de réduire les symptômes.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Entacapone Orion**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'étiquette du flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Entacapone Orion**

- La substance active est l'entacapone. Chaque comprimé contient 200 mg d'entacapone.
- Les autres composants du noyau du comprimé sont la cellulose microcristalline, le croscarmellose sodique, la povidone et le stéarate de magnésium.
- Le pelliculage contient de l'alcool polyvinyle partiellement hydrolysé, du talc, du macrogol, de la lécithine de soja, de l'oxyde de fer jaune (E172), l'oxyde de fer rouge (E172) et du dioxyde



de titane (E171).

### **Qu'est-ce que Entacapone Orion et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés Entacapone Orion 200 mg sont brun-orangés, ovales avec « COMT » gravé sur une face. Ils sont conditionnés en flacons.

Il existe quatre tailles différentes de conditionnements (flacons contenant 30, 60, 100 ou 175 comprimés). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlande

### **Fabricant**

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
FI-24100 Salo  
Finlande

Orion Corporation Orion Pharma  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Orion Corporation  
Tél./Tel: +358 10 4261

#### **Lietuva**

UAB Orion Pharma  
Tel: +370 5 276 9499

#### **България**

Orion Corporation  
Тел.: +358 10 4261

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Orion Corporation  
Tél./Tel: +358 10 4261

#### **Česká republika**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

#### **Magyarország**

Orion Corporation  
Tel.: +358 10 4261

#### **Danmark**

Orion Pharma A/S  
Tlf: +45 8614 0000

#### **Malta**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

#### **Deutschland**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

#### **Nederland**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

#### **Eesti**

Orion Pharma Eesti OÜ  
Tel: +372 66 44 550

#### **Norge**

Orion Pharma AS  
Tlf.: +47 40 00 42 10

**Ελλάδα**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**España**

Orion Corporation  
Tel.: +358 10 4261

**France**

Orion Corporation  
Tél.: +358 10 4261

**Hrvatska**

Orion Corporation  
Tel.: +358 10 4261

**Ireland**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Κύπρος**

Orion Corporation  
Τηλ: +358 10 4261

**Latvija**

Orion Corporation  
Orion Pharma pārstāvniecība  
Tel: +371 20028332

**Österreich**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Polska**

Orion Corporation  
Tel.: +358 10 4261

**Portugal**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**România**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Slovenija**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Slovenská republika**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Suomi/Finland**

Orion Corporation  
Puh./Tel: +358 10 4261

**Sverige**

Orion Pharma AB  
Tel: +46 8 623 6440

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.