



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 1735

BUENOS AIRES, 16 ABR 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002860-10-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada COMTAN / ENTACAPONE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200mg, aprobada por Certificado N° 47.570.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 171 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 1735

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada COMTAN / ENTACAPONE, aprobada por Certificado N° 47.570 y Disposición N° 7612/98, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 36 a 44, 45 a 53 y 54 a 62.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7612/98 los prospectos autorizados por las fojas 36 a 44, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.570 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 1735

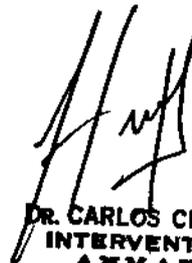
de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002860-10-6

DISPOSICION N°

js

1735


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 1735 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.570 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: COMTAN / ENTACAPONE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7612/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009462-98-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 3719/09.-	Prospectos de fs. 36 a 44, 45 a 53 y 54 a 62, corresponde desglosar de fs. 36 a 44.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma
NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.570 en la Ciudad
de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... de 2010

16 ABR 2010

Expediente N° 1-0047-0000-002860-10-6

DISPOSICIÓN N°

js

1735

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO

Novartis

**COMTAN®
ENTACAPONE**

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta

Industria Finlandesa

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:
Entacapone.....200,00 mg
Excipientes: celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa sódica, aceite vegetal hidrogenado, hipromelosa, polisorbato 80, glicerina, sacarosa, estearato magnésico, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, dióxido de titanioc.s.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la COMT (Código ATC: NO4BX02)

INDICACIONES

Comtan® está indicado como coadyuvante de la terapia con levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa en pacientes con Enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras de fin de dosis que no logran estabilizarse con dichas combinaciones.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica:

Comtan® pertenece a una nueva clase terapéutica: los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Su acción es reversible, específica y principalmente periférica. Está diseñado para ser administrado concomitantemente con los preparados de levodopa. Comtan® disminuye el metabolismo de levodopa a 3-O-metildopa (3-OMD) por inhibición de la enzima COMT; esto conduce a un aumento de la biodisponibilidad de levodopa y a un aumento de la cantidad de levodopa disponible en el cerebro. Comtan® prolonga así la respuesta clínica a levodopa.

El entacapone inhibe la COMT principalmente en los tejidos periféricos. La inhibición de la COMT en los eritrocitos se correlaciona estrechamente con las concentraciones plasmáticas del entacapone, lo cual es un claro indicio de la naturaleza reversible de la inhibición de la COMT.

Ensayos clínicos

En dos ensayos clínicos de fase III doble ciego, se administró entacapone o placebo con cada dosis de levodopa y el inhibidor de la dopa-decarboxilasa a un total de 376 pacientes con enfermedad de Parkinson que padecían fluctuaciones motoras de fin de dosis. La tabla 2 recoge los resultados obtenidos. En el ensayo I, se determinó el tiempo diario con respuesta terapéutica (tiempo «ON»; horas) a partir de las anotaciones de los diarios de los pacientes; en el estudio II, se evaluó la proporción de tiempo «ON» diario.

Tabla 2: Tiempo «ON» diario (media ± DE)

Novartis Argentina S.A.
Pam. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



1735

Estudio I: Tiempo "ON" diario (hs)

	Entacapone (n = 85)	Placebo (n = 86)	Diferencia
Inicial	9,3±2,2	9,2±2,5	
Semanas 8-24	10,7±2,2	9,4±2,6	1h 20 min (8,3%) IC _{95%} 45 min, 1 h 56

Estudio II: Proporción de tiempo "ON" diario (%)

	Entacapone (n=103)	Placebo (n=102)	Diferencia
Inicial	60,0±15,2	60,8±14,0	
Semanas 8-24	66,8±14,5	62,8±16,80	4,5% (0 h 35 min) IC _{95%} 0,93%; 7,97%

Se registraron disminuciones correspondientes en el tiempo "OFF».

En el estudio 1, el tiempo "OFF" se redujo un 24% en comparación con el grupo placebo (0%).

En el estudio 2, el tiempo "OFF" se redujo un 18% en el grupo de entacapone comparado con un 5% en el grupo placebo.

Farmacocinética:

a) Características generales de la sustancia activa:

Absorción

La farmacocinética de entacapone presenta una gran variación intra e interindividual.

La concentración máxima (C_{máx}) en plasma se alcanza aproximadamente una hora después de la administración de un comprimido de 200 mg. El fármaco presenta un amplio efecto de primer paso; tras una dosis oral, la biodisponibilidad es de aproximadamente 35%. Los alimentos no afectan la absorción en forma significativa.

Distribución

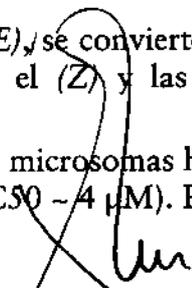
Luego de la absorción en el tracto gastrointestinal, el entacapone se distribuye rápidamente a los tejidos periféricos con un volumen de distribución en el estado estacionario de 20 L. Cerca del 92% de la dosis se elimina durante la fase β con una vida media de eliminación corta de 30 minutos. La depuración total de entacapone es de unos 800 mL/min.

Entacapone se une ampliamente a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. En plasma, la fracción libre es del 2,0% aproximadamente, en el rango de las concentraciones terapéuticas. Dentro de este rango, entacapone no desplaza a otros fármacos unidos ampliamente a proteínas (ej. warfarina, ácido salicílico, fenilbutazona, diazepam), ni es desplazado en forma significativa por ninguno de estos fármacos a concentraciones terapéuticas o más elevadas.

Metabolismo

Una pequeña cantidad de entacapone, el isómero-(E), se convierte en isómero-(Z). El isómero-(E) representa un 95% del AUC de entacapone; el (Z) y las trazas de otros metabolitos representan el 5% restante.

Los datos de los estudios *in vitro* con preparados de microsomas hepáticos humanos indican que el entacapone inhibe el citocromo P450 2C9 (IC₅₀ ~ 4 μM). El entacapone inhibe poco o


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Gross
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



nada otras isoenzimas del P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A y (ver "Interacciones").

Eliminación

Se elimina principalmente por vías metabólicas no renales. Se estima que un 80-90% de la dosis se excreta en las heces, aunque esto no ha sido confirmado en el hombre. Cerca de un 10-20% se excreta en la orina. En orina sólo se encuentran trazas del entacapone inalterado. La mayor parte (95%) del fármaco excretado en orina se conjuga con ácido glucurónico; de los metabolitos hallados en orina, sólo un 1% aproximadamente se ha formado por oxidación.

b) Características en pacientes:

Las propiedades farmacocinéticas del entacapone son similares en los adultos jóvenes y de edad avanzada. El metabolismo del entacapone es más lento en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de la escala Child-Pugh), lo cual produce una elevada concentración plasmática de entacapone, tanto en la fase de absorción como en la de eliminación (ver "CONTRAINDICACIONES"). La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética del entacapone. No obstante, tal vez sea necesario prolongar el intervalo de administración en los pacientes con diálisis.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para los humanos sobre la base de estudios farmacológicos convencionales de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En estudios de toxicidad de dosis repetidas se observó anemia, probablemente resultante de las propiedades quelantes del hierro que posee entacapone. En estudios de toxicidad reproductiva, se observó un peso fetal disminuido y un ligero retraso del desarrollo óseo en conejos a niveles de exposición sistémica dentro del rango terapéutico.

POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Comtan® se debe utilizar únicamente en asociación con levodopa-benserazida o con levodopa-carbidopa. La información sobre la prescripción de estos preparados de levodopa se aplica a su uso simultáneo con el entacapone.

Comtan® se utiliza por vía oral en combinación con los preparados de levodopa, ya sea levodopa/carbidopa o levodopa/benserazida.

Comtan® puede tomarse con o sin alimentos (ver "Farmacocinética").

Con cada dosis de levodopa/ inhibidor de la dopa-decarboxilasa se toma un comprimido de 200 mg de Comtan®.

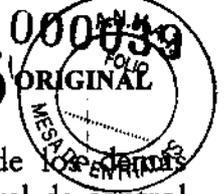
La dosis máxima recomendada es de 200 mg 10 veces por día, es decir, 2000 mg de Comtan®.

Comtan® refuerza los efectos de levodopa, por lo tanto, para reducir las reacciones adversas dopaminérgicas relacionados con ésta, por ejemplo diskinesias, náuseas, vómitos y alucinaciones, a menudo es necesario ajustar la dosis de levodopa a partir de los primeros días hasta las primeras semanas después de iniciar el tratamiento con entacapone. La dosis diaria de levodopa deberá reducirse de un 10-30% aproximadamente ampliando los intervalos de dosificación y/o reduciendo la cantidad de levodopa por dosis, dependiendo de la condición clínica del paciente.

Comtan® aumenta la biodisponibilidad de la levodopa presente en las preparaciones convencionales de levodopa/benserazida ligeramente más (un 5-10%) que la de las preparaciones convencionales de levodopa/carbidopa. Así pues, los pacientes bajo tratamiento con preparaciones convencionales de levodopa/benserazida posiblemente necesiten una mayor reducción de las dosis de levodopa al comienzo de la administración de entacapone.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

1735



Si se interrumpe el tratamiento con Comtan® es necesario ajustar la dosis de los demás tratamientos antiparkinsonianos, particularmente levodopa, para alcanzar un nivel de control suficiente de los síntomas parkinsonianos.

La insuficiencia renal no altera la farmacocinética de entacapone y no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, en los pacientes en diálisis se puede considerar un intervalo de dosificación más largo.

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis de entacapone en pacientes de edad avanzada.

Niños

No se recomienda el uso de Comtan® en menores de 18 años ya que no se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia del medicamento en esta población.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a entacapone o a cualquiera de los demás componentes de la formulación.

Insuficiencia hepática.

Pacientes con feocromocitoma debido a aumento del riesgo de sufrir crisis hipertensivas.

Uso concomitante de los inhibidores selectivos de la MAO-A (IMAO-A) junto con un inhibidor selectivo de la MAO-B (IMAO-B) y con entacapone (ver "Interacciones").

Uso concomitante de los inhibidores no selectivos de la MAO (ej. fenelzina, tranilcipromina) con entacapone.

Cualquier antecedente de Síndrome Neuroléptico Maligno y/o rabiomiólisis no traumática.

ADVERTENCIAS

Debido a su mecanismo de acción, Comtan® puede interferir en el metabolismo de fármacos que contienen un grupo catecol y potenciar su acción. Así pues, Comtan® se administrará con precaución a pacientes tratados con fármacos metabolizados por la COMT, ej. rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metil-dopa y apomorfina (ver "Interacciones").

Los comprimidos de Comtan® contienen sacarosa. Por ende, aquellos pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Comtan® se administra siempre como coadyuvante al tratamiento con levodopa. Por consiguiente, las precauciones aplicables al tratamiento con levodopa deberán asimismo tenerse en cuenta para el tratamiento con Comtan®.

Comtan® aumenta la biodisponibilidad de la levodopa presente en las preparaciones convencionales de levodopa/benserazide un 5-10% más que la de las preparaciones convencionales de levodopa/carbidopa. En consecuencia, los efectos dopaminérgicos adversos pueden ser más frecuentes cuando se añade Comtan® a un tratamiento con levodopa/benserazida (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Para paliar los efectos adversos dopaminérgicos vinculados a levodopa, generalmente es necesario ajustar la posología de levodopa en los primeros días o semanas posteriores al inicio del tratamiento con Comtan®, según el cuadro clínico del paciente (ver "POSOLÓGIA/ DOSIFICACION- MODO DE ADMINISTRACION" Y "REACCIONES ADVERSAS").

Comtan® puede agravar la hipotensión ortostática inducida por levodopa. Comtan® administrado con precaución a pacientes que estén tomando otros medicamentos que puedan causar hipotensión ortostática.

En estudios clínicos, los efectos adversos dopaminérgicos (p. ej., diskinesia) fueron más frecuentes en los pacientes que habían recibido Comtan® y agonistas dopaminérgicos (como la bromocriptina), selegilina o amantadina que en los pacientes que habían recibido placebo con esta combinación. Posiblemente deban ajustarse las dosis del resto de los medicamentos antiparkinsonianos al comenzar el tratamiento con Comtan®.

El entacapone, cuando se utiliza con la levodopa, se ha asociado con somnolencia y accesos súbitos de sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson; se debe tener precaución al conducir vehículos o manejar maquinarias (ver "Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias").

Si el paciente padece diarrea, se aconseja vigilar su peso para evitar la posible pérdida de peso excesiva. La diarrea prolongada o persistente sospechosa de estar en relación con entacapone puede ser un signo de colitis. En caso de diarrea prolongada o persistente, entacapone debe ser discontinuado y considerar un tratamiento médico y análisis apropiados.

Si el paciente padece anorexia, astenia o un adelgazamiento progresivos en un período relativamente breve, se debe pensar en hacer un examen médico general que incluya una prueba de función hepática.

Se han notificado casos de ludomanía, aumento de la libido e hipersexualidad en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas de la dopamina y otros dopaminérgicos tales como el entacapone asociado a levodopa.

La rabdomiólisis secundaria a diskinesias severas o al síndrome neuroléptico maligno (SNM), fue observada rara vez en pacientes con Enfermedad de Parkinson. Se han informado de casos aislados de rabdomiólisis con el tratamiento de entacapone.

El SNM, incluyendo rabdomiólisis e hipertermia, se caracteriza por síntomas motores (rigidez, mioclonías, temblor), alteraciones del estado mental (por ejemplo agitación, confusión, coma), hipertermia, disfunción autonómica (taquicardia, presión arterial lábil) y elevación de la creatinfosfokinasa (CPK) sérica. En casos individuales pueden evidenciarse sólo algunos de estos síntomas y/o hallazgos.

Se han reportado casos aislados de SNM en asociación con el tratamiento con entacapone especialmente luego de la reducción o suspensión abrupta del tratamiento con entacapone u otras medicaciones dopaminérgicas. De considerarse necesario se debe proceder a la suspensión en forma gradual, y si a pesar de ello apareciesen signos y/o síntomas podría ser necesario un aumento en la dosis de levodopa.

El tratamiento con entacapone deberá ser administrado con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica.

Embarazo y lactancia:

Embarazo: no se observaron efectos teratogénicos o fetotóxicos primarios en estudios en animales en los que los niveles de exposición a Comtan® fueron marcadamente superiores a los niveles de exposición terapéutica. Sin embargo, no existe experiencia sobre al utilización de Comtan® en mujeres embarazadas, por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo.

Lactancia: en estudios en animales, entacapone se excretó en leche. La seguridad de Comtan® en lactantes es desconocida. No se recomienda a las mujeres amamantar mientras se hallan en tratamiento con Comtan®.

Uso en ancianos:



Se utiliza la misma dosis para todos los adultos, inclusive los de edad avanzada.

Uso en niños:

Comtan® no se ha estudiado en menores de 18 años; por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias:

La asociación de Comtan® y levodopa puede afectar la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los pacientes tratados con entacapone y levodopa que padezcan somnolencia o accesos súbitos de sueño deben abstenerse de conducir o de emprender actividades que los pongan en peligro de muerte o de daño físico grave por falta de alerta (por ejemplo, el manejo de maquinarias), hasta que los episodios recidivantes se hayan resuelto (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

La administración conjunta de entacapone y levodopa puede causar mareos y ortostatismo sintomático. Así pues, se debe tener prudencia al conducir o utilizar maquinarias.

Interacciones:

No se ha observado ninguna interacción de Comtan® con carbidopa en el esquema posológico recomendado. No se ha estudiado la interacción farmacocinética con la benserazida.

En estudios de dosis única en voluntarios sanos, no se observaron interacciones entre Comtan® e imipramina o entre Comtan® y moclobemida. Análogamente, no se observaron interacciones entre Comtan® y selégilina en estudios de dosis repetidas en pacientes con Enfermedad de Parkinson. Sin embargo, la experiencia del uso clínico de Comtan® con diversos fármacos, inclusive inhibidores de la MAO-A, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de la noradrenalina, como la desipramina, maprotilina y venlafaxina, y los medicamentos metabolizados por la COMT (p. ej., los compuestos con estructura catecólica: rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfametildopa, apomorfina y la paroxetina) es todavía limitada. Se ha de tener cuidado al utilizar simultáneamente estos fármacos con el Comtan® (ver "CONTRAINDICACIONES" Y "ADVERTENCIAS").

Comtan® se puede administrar con la selegilina (un IMAO-B selectivo), pero la dosis diaria de selegilina no debe exceder los 10 mg.

Comtan® puede formar quelatos con el hierro en el tracto gastrointestinal. Entacapone y las preparaciones con hierro deben tomarse con al menos 2-3 horas de diferencia (ver "REACCIONES ADVESAS").

Comtan® se une al sitio II de unión de la albúmina humana, al que también se unen muchos otros medicamentos incluyendo diazepam e ibuprofeno. No se han realizado estudios de interacción clínicos con diazepam y antiinflamatorios no esteroideos. De acuerdo con los estudios *in vitro*, no cabe esperar ningún desplazamiento significativo a las concentraciones terapéuticas de los medicamentos.

El entacapone presenta afinidad por el citocromo P450 2C9 *in vitro* (ver "Farmacocinética"), de modo que puede afectar a los principios activos cuyo metabolismo depende de dicha isoenzima, como la S-warfarina. No obstante, en un estudio de interacción realizado en voluntarios sanos, el entacapone no modificó las concentraciones plasmáticas de la S-warfarina, pese a que el AUC de la R-warfarina había aumentado un 18% en promedio [IC₉₀ 11-26%]. Las cifras de la razón normalizada internacional (RIN) aumentaron un 13% en promedio [IC₉₀ 6-19%]. Así pues, conviene realizar un control de RIN al iniciar el tratamiento con entacapone en los pacientes tratados con warfarina.

Los resultados de algunos estudios hacen suponer que en el tratamiento concomitante de selegilina, entacapone y levodopa; las diskinesias pueden agravarse.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Cte. de Asuntos Regulatorios



1735

En ausencia de un estudio adecuado, el beneficio terapéutico del agregado de bromocriptina a un tratamiento con entacapone, tiende a desestimarse.

REACCIONES ADVERSAS

Entre las reacciones adversas muy frecuentes observadas en los estudios de fase III doble ciego controlados con placebo figuran la diskinesia, las náuseas y la orina de aspecto anómalo (ver a continuación).

Los efectos adversos frecuentes observados en dichos estudios son diarrea, empeoramiento del Parkinson, mareos, dolor abdominal, insomnio, sequedad bucal, fatiga, alucinaciones, estreñimiento, distonía, sudoración excesiva, hiperkinesia, cefalea, calambres en las piernas, confusión, paroniria, caídas, hipotensión postural, vértigo y temblor.

Las reacciones adversas más frecuentes causadas por Comtan® están relacionadas con aumento de la actividad dopaminérgica y se presentan con mayor frecuencia al inicio del tratamiento. La reducción de la dosis de levodopa disminuye la gravedad y frecuencia de estas reacciones. Otro tipo de reacciones adversas importantes son los síntomas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento y diarrea. La orina puede adquirir un color marrón rojizo debido a Comtan®, pero ello no reviste importancia.

Habitualmente las reacciones adversas causadas por Comtan® son leves a moderadas. Las reacciones adversas más frecuentes que conducen a la interrupción del tratamiento son las gastrointestinales (ej.: diarrea, 2,5%) y los síntomas dopaminérgicos (ej. Diskinesias, 1,7%).

En los ensayos clínicos, se han reportado diskinesias (27%), náuseas (11%), diarrea (8%), dolor abdominal (7%) y sequedad bucal (4,2%) mucho más frecuentemente con entacapone que con placebo.

Algunas de las reacciones adversas tales como diskinesias, náuseas y dolor abdominal pueden ser más frecuentes con dosis elevadas (1400-2000 mg/día) que con dosis bajas de Comtan®.

En tratamientos con entacapone se han observado disminuciones ligeras de la hemoglobina, del número de eritrocitos y del hematocrito. El mecanismo subyacente puede involucrar una menor absorción de hierro a partir del tracto gastrointestinal. En los tratamientos prolongados con entacapone (6 meses) se ha observado una reducción clínicamente significativa de hemoglobina en el 1,5% de los pacientes.

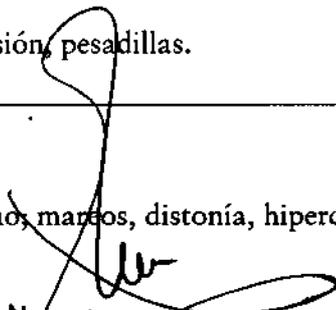
En casos aislados se han recibido aumentos clínicamente significativos de enzimas hepáticas.

En la tabla 1 se enumeran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con entacapone, y los acumulados desde la comercialización del entacapone.

Tabla 1

Las reacciones adversas se han ordenado por orden de frecuencia, primero las más frecuentes y luego las menos frecuentes, aplicando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), frecuencia desconocida (no se puede estimar de forma válida con los datos disponibles de los ensayos clínicos o estudios epidemiológicos).

Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	Insomnio, alucinaciones, confusión, pesadillas.
Muy rara	Agitación.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Diskinesia
Frecuente	Agravamiento del parkinsonismo, mareos, distonía, hiperkinesia.


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Cte. de Asuntos Regulatorios



1735

Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Eventos de enfermedad cardíaca isquémica diferentes de infarto de miocardio* (ej. angina de pecho)
Poco frecuentes	Infarto de miocardio*
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente	Náuseas
Frecuente	Diarrea, dolor abdominal, sequedad bucal, estreñimiento, vómitos.
Muy rara	Anorexia, colitis.
Trastornos hepatobiliares	
Rara	Anomalías en pruebas de la función hepática.
Frecuencia desconocida	Hepatitis principalmente colestásica.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Rara	Exantema de tipo eritematoso o maculopapuloso.
Muy rara	Urticaria.
Frecuencia desconocida	Discromía en piel, pelo, barba y uñas.
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuente	Craturia.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Frecuente	Fatiga, hiperhidrosis, caídas.
Muy rara	Disminución de peso.

* Las tasas de incidencia del infarto de miocardio y otros eventos de cardiopatía isquémica (0,43% y 1,54% respectivamente) derivan del análisis de 13 estudios doble ciego que incluyeron 2082 pacientes con fluctuaciones motoras de fin de dosis que recibían entacapone.

El entacapone, combinado con la levodopa, se ha asociado con casos fortuitos de somnolencia diurna excesiva y accesos súbitos de sueño (ver "Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias").

Se han informado casos aislados de síndrome neuroléptico maligno (SNM) especialmente luego de la reducción abrupta por discontinuación de entacapone y otras drogas dopaminérgicas.

Se han registrado casos aislados de rabiomolisis.

Se ha notificado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas de la dopamina y otros dopaminérgicos, como el entacapone asociada a levodopa, especialmente en dosis elevadas, pueden presentar signos de ludomanía, libido acrecentada e hipersexualidad, que, por lo general, revierten al reducir la dosis o suspender la terapia.

SOBREDOSIFICACION

Los datos obtenidos durante la comercialización del producto incluyen casos aislados de sobredosis de hasta 16000 mg diarios de entacapone. En dichos casos de sobredosis, los signos y síntomas de intoxicación aguda fueron confusión, menor actividad, somnolencia, hipotonía, discromía de la piel y urticaria.

El tratamiento de la sobredosificación aguda es sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

[Handwritten signature]
 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gt. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777



01735

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

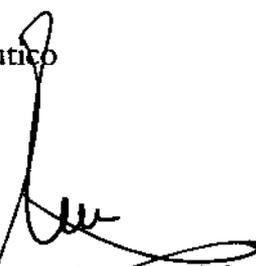
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 47.570
Elaborado por Orion Corporation, Espoo, Finlandia.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 - C.P. C1429DUC

Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico

Última revisión: CDS 01/02/2010.-



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Ste. de Asuntos Regulatorios
Apoderada