



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 6030

BUENOS AIRES, 30 SEP 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012783-13-8 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 200 mg, 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.

Handwritten initials: G and A



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 6030

Que a fojas 111 obra el informe técnico favorable del Instituto Nacional de Medicamentos

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada COMTAN / ENTACAPONE Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg, aprobada por Certificado N° 47.570 y Disposición N° 7612/98, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 33 a 80.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7612/98 los prospectos autorizados por las fojas 33 a 48 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

D
A



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **6030**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.570 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012783-13-8

DISPOSICIÓN N° **6030**

js


DR. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

A.

B.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**6030**..... 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 200 mg.-

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. 33 a 80, corresponde desglosar de fs. 33 a 48.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Autorización N° 47.570 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
30 SEP 2013
días.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-012783-13-8

DISPOSICIÓN N° **6030**

js


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

2

9

ORIGINAL



603

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

COMTAN®
ENTACAPONE

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta

Industria Finlandesa

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Entacapone.....200 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 95,68 mg; manitol 160,00 mg; croscarmelosa sódica 80,00 mg; aceite vegetal hidrogenado 5,00 mg; hipromelosa 12,73 mg; polisorbato 80 0,36 mg; glicerina 0,91 mg; sacarosa 1,82 mg; estearato magnésico 8,91 mg; óxido de hierro amarillo 0,64 mg; óxido de hierro rojo 0,09 mg; dióxido de titanio 2,55 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Código ATC: N04 BX02.

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 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.

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

Ensayos clínicos

En 2 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 1 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.

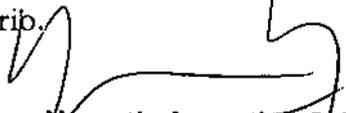

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11621
Apoderado

Tabla 1: Tiempo "ON" diario (media \pm DE)

<i>Estudio I: Tiempo "ON" diario (hs)</i>			
	Entacapone (n = 85)	Placebo (n = 86)	Diferencia
Inicial	9,3 \pm 2,2	9,2 \pm 2,5	
Semanas 8-24	10,7 \pm 2,2	9,4 \pm 2,6	1h 20 min. (8,3%) IC _{95%} 45 min., 1h 56 min.
<i>Estudio II: Proporción de tiempo "ON" diario (%)</i>			
	Entacapone (n=103)	Placebo (n=102)	Diferencia
Inicial	60,0 \pm 15,2	60,8 \pm 14,0	
Semanas 8-24	66,8 \pm 14,5	62,8 \pm 16,80	4,5% (0h 35min) 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 ($C_{m\acute{a}x}$) en plasma se alcanza aproximadamente 1 hora después de la administración de un comprimido de 200 mg. El fármaco presenta un amplio efecto de primer paso; tras 1 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, 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 (p. ej.: warfarina, ácido salicílico, fenilbutazona, diazepam), ni es desplazado en forma significativa por ninguno de estos fármacos a concentraciones terapéuticas o más elevadas.

Metabolismo

Argentina S.A.
 arm Sergio Imirtzian
 ste. de Asuntos Regulatorios
 director Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Una pequeña cantidad de entacapone, el isómero-(E), se convierte en el isómero-(Z). El isómero-(E) representa un 95% del ABC 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 entacapone inhibe el citocromo P450 2C9 (IC50 ~ 4 µM). Entacapone inhibe poco o nada otras isoenzimas del P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A y CYP2C19) (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 de 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 de entacapone son similares en los adultos jóvenes y de edad avanzada. El metabolismo de entacapone es más lento en los pacientes con disfunción 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 de 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 entacapone.

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

Posología

Con cada dosis de levodopa/inhibidor de la dopa-decarboxilasa se toma 1 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: disquinesias, 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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

6030

Comtan® aumenta la biodisponibilidad de 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.

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 disfunción 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 (ver "Farmacocinética").

Disfunción hepática (ver "CONTRAINDICACIONES").

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.

Modo de administración

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

CONTRAINDICACIONES

Disfunción hepática.

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

Pacientes con feocromocitoma debido al 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 (p. ej.: fenelzina, tranilcipromina) con entacapone.

Cualquier antecedente de Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) y/o rabdomiólisis 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, p. ej.: rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, α -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, mala absorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Gedirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

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 levodopa presente en las preparaciones convencionales de levodopa/benserazida 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 "POSOLOGIA/DOSIFICACION- MODO DE ADMINISTRACION" y "REACCIONES ADVERSAS").

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

En estudios clínicos, los efectos adversos dopaminérgicos (p. ej., disquinesia) 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®.

Entacapone, cuando se utiliza con 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").

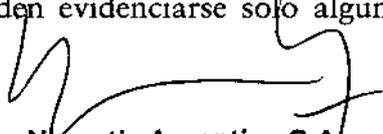
Si el paciente padece diarrea, se aconseja vigilar su peso para evitar la posible pérdida de peso excesiva. La diarrea prolongada o persistente sospechosa de estar en relación con entacapone puede ser un signo de colitis. En caso de diarrea prolongada o persistente, entacapone debe ser discontinuado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

Los pacientes deben ser controlados regularmente por si se desarrollan trastornos del control de impulsos. Es necesario advertir a los pacientes y a los cuidadores de los mismos que pueden manifestarse síntomas conductuales de trastornos del control de impulsos, tales como ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gastar o comprar compulsivamente, comer en exceso o compulsivamente en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos, como entacapone en asociación con levodopa. Se recomienda la revisión del tratamiento, si se desarrollan estos síntomas.

La rabdomiólisis secundaria a disquinesias severas o al 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 (p. ej.: agitación, confusión, coma), hipertermia, disfunción autonómica (taquicardia, presión arterial lábil) y elevación de la creatinfosfoquinasa (CPK) sérica. En casos individuales pueden evidenciarse sólo algunos de estos síntomas y/o hallazgos.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Cedirector Técnico - M.N. 11621
Apoderado



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 la 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 vehículos 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 (p. ej., 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 vehículos 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 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 selegilina 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, α -metil-dopa, apomorfina y paroxetina) es todavía limitada. Se ha de tener cuidado al utilizar simultáneamente estos fármacos con Comtan® (ver "CONTRAINDICACIONES" y "ADVERTENCIAS").

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Gte. de Asuntos Regulatorios

Coordinador Técnico - M.N. 11521

Apoderado



Comtan® se puede administrar con selegilina (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 ADVERSAS").

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.

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, entacapone no modificó las concentraciones plasmáticas de la S-warfarina, pese a que el ABC de la R-warfarina había aumentado un 18% en promedio [IC₉₀ 11-26%]. Las cifras de la razón internacional normalizada (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 disquinesias pueden agravarse.

En ausencia de un estudio adecuado, el beneficio terapéutico del agregado de bromocriptina y agonistas dopaminérgicos 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 disquinesia, las náuseas y la orina de aspecto anómalo.

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, hiperquinesia, 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 (p. ej.: diarrea, 2,5%) y los síntomas dopaminérgicos (p. ej.: disquinesia, 1,7%).

En los ensayos clínicos, se han reportado disquinesias (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 disquinesias, náuseas y dolor abdominal pueden ser más frecuentes con dosis elevadas (1400-2000mg/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 2 se enumeran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con entacapone, y los acumulados desde la comercialización de entacapone.

Tabla 2

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* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *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	
<i>Frecuentes</i>	Insomnio, alucinaciones, confusión, pesadillas.
<i>Muy raras</i>	Agitación.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes</i>	Disquinesia.
<i>Frecuentes</i>	Agravamiento del parkinsonismo, mareos, distonía, hiperquinesia.
Trastornos cardíacos	
<i>Frecuentes</i>	Eventos de enfermedad cardíaca isquémica diferentes de infarto de miocardio* (p. ej., angina de pecho).
<i>Poco frecuentes</i>	Infarto de miocardio*.
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes</i>	Náuseas.
<i>Frecuentes</i>	Diarrea, dolor abdominal, sequedad bucal, estreñimiento, vómitos.
<i>Muy raras</i>	Anorexia, colitis.
Trastornos hepatobiliares	
<i>Raras</i>	Anomalías en pruebas de la función hepática.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Hepatitis principalmente colestásica.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Raras</i>	Exantema de tipo eritematoso o maculopapuloso.
<i>Muy raras</i>	Urticaria.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Discromía en piel, pelo, barba y uñas.
Trastornos renales y urinarios	
<i>Muy frecuentes</i>	Cromaturia.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
<i>Frecuentes</i>	Fatiga, hiperhidrosis, caídas.
<i>Muy raras</i>	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.



Entacapone, combinado con 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 SNM especialmente luego de la reducción abrupta por discontinuación de entacapone y otras drogas dopaminérgicas.

Se han registrado casos aislados de rabdomiolisis.

Trastornos del control de impulsos: se ha descripto ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, comprar o gastar compulsivamente, comer en exceso o compulsivamente en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos, como entacapone en asociación con levodopa (ver "PRECAUCIONES").

SOBREDOSIFICACION

Los datos obtenidos durante la comercialización del producto incluyen casos aislados de sobredosificación de hasta 16000mg diarios de entacapone. En dichos casos de sobredosificación, 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:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 47.570

®Marca Registrada

Elaborado en: Orion Corporation - Espoo, Finlandia.

Acondicionado en: Lek Pharmaceuticals d.d. - Ljubljana, Eslovenia.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 18/06/2013.

7A


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzjan
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N 11521
Aprobado



INFORMACION PARA EL PACIENTE

COMTAN® ENTACAPONE

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta

Industria Finlandesa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

Conserve este prospecto. Es posible que necesite volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a nadie, ni lo utilice para cualquier otra enfermedad.

Si alguno de las reacciones adversas lo afecta gravemente, o si nota cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

FORMULA

Cada comprimido recubierto de Comtan® contiene:

Entacapone..... 200 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 95,68 mg; manitol 160,00 mg; croscarmelosa sódica 80,00 mg; aceite vegetal hidrogenado 5,00 mg; hipromelosa 12,73 mg; polisorbato 80 0,36 mg; glicerina 0,91 mg; sacarosa 1,82 mg; estearato magnésico 8,91 mg; óxido de hierro amarillo 0,64 mg; óxido de hierro rojo 0,09 mg; dióxido de titanio 2,55 mg.

En este prospecto

1. ¿Qué es Comtan® y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar Comtan®
3. Cómo tomar Comtan®
4. Posibles efectos adversos
5. Condiciones de Conservación y Almacenamiento

1. ¿QUÉ ES COMTAN® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Los comprimidos de Comtan® contienen entacapone y se usan junto con la levodopa para tratar la enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson es un trastorno del sistema nervioso. Es causada por falta de dopamina, una sustancia natural que se produce en el cerebro. La dopamina transmite mensajes en la parte del cerebro que controla el movimiento muscular. Cuando se produce muy poca dopamina, el resultado son los problemas con del movimiento.

La levodopa funciona aumentando el nivel de dopamina en el cerebro. Comtan® ayuda a la levodopa en el alivio de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, como el temblor de las extremidades, la rigidez y la lentitud de movimientos, lo que hace que sea difícil llevar a cabo las actividades normales diarias.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzfan
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apendice 6



Comtan® no tiene efecto en el alivio de los síntomas de la enfermedad de Parkinson a menos que se tome con levodopa.

También puede recibir otros medicamentos para ayudar a tratar esta enfermedad.

Si usted tiene alguna pregunta acerca de cómo funciona Comtan® o por qué este medicamento le ha sido recetado a usted, consulte a su médico.

2. ANTES DE TOMAR COMTAN®

Siga cuidadosamente todas las instrucciones dadas a usted por su médico, aunque sean diferentes de la información general contenida en este prospecto.

No tome Comtan®

- Si es alérgico (hipersensible) a entacapone, o a cualquiera de los demás componentes de Comtan®.
- Si tiene alguna enfermedad del hígado.
- Si tiene un tumor en la glándula suprarrenal (conocido como feocromocitoma, que puede aumentar el riesgo de hipertensión grave).
- Si está tomando ciertos antidepresivos (pregunte a su médico si su medicamento antidepresivo puede tomarse junto con Comtan®).
- Si alguna vez ha sufrido de una reacción rara a los medicamentos antipsicóticos llamada síndrome neuroléptico maligno [SNM] (con síntomas como rigidez, agitación, aumento extremo de la temperatura corporal, ritmo cardíaco rápido, y fluctuaciones extremas en la presión arterial).
- Si alguna vez ha sufrido de un trastorno muscular raro llamado rabdomiólisis, no causado por una lesión.
- Si está embarazada.
- Si está en periodo de lactancia.

Si usted cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Si alguna de estas situaciones le afecta, informe a su médico sin tomar Comtan®.

Tenga especial cuidado con Comtan®

Informe a su médico si cualquiera de estos casos le afecta:

- Si alguna vez ha tenido un ataque al corazón o cualquier otra enfermedad del corazón.
- Si está recibiendo diálisis por insuficiencia renal. Puede ser necesario dejar un intervalo mayor de tiempo entre las dosis.
- Los comprimidos de Comtan® contienen azúcar llamado sacarosa. Por lo tanto, si usted ha sido informado por su médico que tiene intolerancia hereditaria a la sacarosa, consulte a su médico antes de tomar Comtan®.
- Si tiene síntomas como aumento repentino de la temperatura corporal, ritmo cardíaco rápido, presión arterial muy alta o convulsiones severas.
- Si sufre parálisis temporal o debilidad severa de los músculos.
- Si usted está tomando un medicamento que puede causar mareos o aturdimiento (presión arterial baja) al levantarse de una silla o de la cama.
- Si tiene diarrea prolongada, consulte a su médico ya que puede ser un signo de inflamación del colon.
- Si tiene diarrea prolongada, el médico puede controlar su peso con el fin de prevenir la pérdida excesiva de peso.
- Informe a su médico si usted o su familia/cuidador notan que está desarrollando deseos o impulsos a comportarse de maneras inusuales para usted, o que no puede resistir el impulso o

Novartis Argentina S.A.
 Farin. Sergio Imirtzián
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

ORIGINAL

6030



tentación de llevar a cabo ciertas actividades que puedan ser perjudiciales para sí mismo o los demás. Estos comportamientos se llaman trastornos de control de impulsos y pueden incluir la adicción al juego, comer o gastar en exceso, impulsos sexuales anormalmente altos, o preocupación por el aumento de pensamientos o sentimientos sexuales. Su médico puede necesitar revisar el tratamiento.

• Si siente el aumento de la pérdida de apetito, debilidad, cansancio y pérdida de peso en un período relativamente corto de tiempo, consulte a su médico. Él puede decidir llevar a cabo una evaluación médica general incluyendo la función hepática.

Como usted tomará comprimidos de Comtan® junto con medicamentos con levodopa, por favor lea cuidadosamente también el prospecto de estos medicamentos.

Es posible que la dosis de otros medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson tenga que ajustarse cuando empiece a tomar Comtan®. Siga las instrucciones que su médico le haya dado.

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una reacción grave pero poco frecuente a ciertos medicamentos, y puede ocurrir especialmente cuando se dejan de tomar repentinamente Comtan® y otros medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson, o cuando la dosis se reduce repentinamente. Por las características de SNM ver "4. Posibles efectos adversos". Su médico le puede aconsejar la interrupción progresiva del tratamiento con Comtan® y otros medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson.

Comtan® administrado con levodopa puede provocar somnolencia y puede hacer que se quede dormido de repente. Si esto sucede, no debe conducir ni utilizar herramientas o máquinas (ver "Conducción y uso de máquinas").

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

Comtan® puede ser utilizado por personas mayores de 65 años.

Niños y adolescentes

La experiencia con Comtan® en pacientes menores de 18 años es limitada. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Comtan® en niños.

Embarazo y lactancia

Usted no debe usar Comtan® si está embarazada o si está amamantando.

Deje de tomar Comtan® inmediatamente y consulte a su médico si queda embarazada durante el tratamiento. Pregúntele a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Comtan® administrado junto con levodopa puede disminuir la presión arterial, lo cual puede hacer que se sienta aturdido o mareado. Tenga especial cuidado al conducir o al manejar herramientas o maquinarias.

Además, Comtan® administrado con levodopa puede hacerlo sentir muy somnoliento, o que se quede dormido de repente.

No conduzca ni utilice maquinarias si usted experimenta estos efectos secundarios.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluyendo aquellos no prescritos por un médico y las hierbas medicinales. Comtan® puede incrementar los efectos de otros productos medicinales.

En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes:

- antidepresivos como la desipramina, maprotilina, venlafaxina, paroxetina;
- warfarina que se utiliza como anticoagulante;

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



- suplementos de hierro. Comtan® puede hacer más difícil para usted la digestión del hierro. Por lo tanto, no tome Comtan® y suplementos de hierro al mismo tiempo. Después de tomar uno de ellos, espere por lo menos 2 a 3 horas antes de tomar el otro;
- cualquiera de las siguientes sustancias: rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa y apomorfina.

3. ¿CÓMO TOMAR COMTAN®?

Siga cuidadosamente las instrucciones del médico. No exceda la dosis recomendada.

Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro.

¿Cuánto tomar?

Comtan® se toma junto con medicamentos que contienen levodopa (preparados con levodopa/carbidopa o con levodopa/benserazida). También se pueden prescribir otros medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson al mismo tiempo.

La dosis habitual de Comtan® es un comprimido de 200 mg con cada dosis de levodopa. La dosis máxima recomendada es de 10 comprimidos al día, es decir, 2000 mg de Comtan®.

Si usted está recibiendo diálisis por insuficiencia renal, su médico puede indicarle que aumente el tiempo entre las dosis.

Su médico le indicará exactamente cuántos comprimidos de Comtan® tomar.

Dependiendo de cómo responda al tratamiento, su médico puede sugerir una dosis mayor o menor.

Si usted tiene la impresión de que el efecto de Comtan® es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte a su médico o farmacéutico.

¿Cuándo y cómo tomar Comtan®?

Tome Comtan® al mismo tiempo que toma una dosis de su medicamento con levodopa.

Tome los comprimidos con un vaso lleno de agua. Comtan® puede tomarse con o sin alimentos.

¿Cuánto tiempo tomar Comtan®?

Continúe tomando Comtan® el tiempo que su médico le indique.

Si toma más Comtan® de lo debido

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos, informe a su médico o farmacéutico inmediatamente. Es posible que necesite atención médica.

Si olvida tomar Comtan®

Si olvida tomar un comprimido de Comtan® con su dosis de levodopa, debe continuar el tratamiento tomando el siguiente comprimido de Comtan® con su siguiente dosis de levodopa.

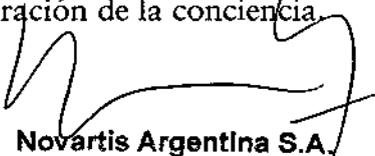
No tome una dosis doble de Comtan® para compensar la que olvidó.

Si interrumpe la toma de Comtan®

No deje de tomar Comtan® a menos que su médico se lo indique.

Al detener la toma, el médico puede que tenga que volver a ajustar la dosis de sus otros medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson. La suspensión repentina del Comtan® y otros medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson puede causar efectos secundarios no deseados, como rigidez muscular intensa, fiebre alta y alteración de la conciencia.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Al igual que con todos los medicamentos, los pacientes tratados con Comtan® pueden experimentar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Por lo general, estos efectos secundarios son leves o moderados.

Dentro de los primeros días o semanas de tratamiento, puede experimentar náuseas, vómitos, alucinaciones (ver, oír, oler o sentir cosas que no existen), y movimientos inusuales o descontrolados del cuerpo. Para reducir estos efectos, el médico puede necesitar ajustar la dosis de levodopa durante los primeros días o semanas después de comenzar el tratamiento con Comtan®.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes (*afectan a más de 1 paciente de cada 10*).

Frecuentes (*afectan a entre 1 y 10 pacientes de cada 100*).

Poco frecuentes (*afectan a entre 1 y 10 pacientes de cada 1000*).

Raros (*afecta a entre 1 y 10 pacientes de cada 10000*).

Muy raros (*afectan a menos de 1 de cada 10000 pacientes*).

Frecuencia no conocida (*no puede estimarse a partir de los datos disponibles*).

Si usted experimenta alguno de los siguientes efectos adversos, informe a su médico inmediatamente.

Algunos efectos adversos son muy frecuentes:

- Movimientos incontrolables con dificultad para realizar los movimientos voluntarios (disquinesias).
- Sensación de mareo (náuseas).
- Coloración marrón rojiza inofensiva de la orina.

Algunos efectos adversos son frecuentes:

- Movimientos excesivos del cuerpo (hiperquinesia).
- Calambres musculares prolongados (disonía).
- Alucinaciones (ver/oír/sentir/oler cosas que no existen), confusión.
- Enfermedad cardíaca o arterial (p. ej, dolor de pecho).
- Empeoramiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson.
- Malestar (vómitos), diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, sequedad de boca.
- Mareos o aturdimiento, cansancio, aumento de la sudoración, caídas.
- Falta de sueño, pesadillas.

Algunos efectos adversos son poco frecuentes:

- Ataque cardíaco.

Algunos efectos adversos son raros:

- Erupciones.
- Resultados anormales en las pruebas de función hepática.

Algunos efectos adversos son muy raros:

- Inflamación del colon (colitis), que puede causar diarrea y pérdida de peso.
- Agitación.
- Disminución del apetito, pérdida de peso.
- Urticaria.

Algunos efectos secundarios tienen una frecuencia desconocida:

- Inflamación del hígado (hepatitis) con coloración amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos.
- Decoloración de la piel, el cabello, la barba y las uñas.



6030

Comtan® puede tener otros efectos secundarios importantes.

- Un trastorno muscular severo raro (rabdomiólisis) que causa dolor, sensibilidad y debilidad de los músculos, y que puede llevar a problemas renales.
- Comtan® se toma con levodopa, y rara vez puede hacerlo sentir muy somnoliento durante el día, y que se duerma de repente.
- El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una rara reacción grave a los medicamentos utilizados para tratar los trastornos del sistema nervioso. Se caracteriza por rigidez, espasmos musculares, temblores, agitación, confusión, coma, alta temperatura corporal, aumento del ritmo cardíaco, y presión sanguínea inestable.
- Dolor de cabeza, fiebre, calambres, vértigo (sensación de movimiento o de movimientos giratorios), temblores, presión arterial baja.

Usted puede experimentar los siguientes efectos secundarios:

- Incapacidad de resistir el impulso para llevar a cabo una acción que podría ser perjudicial, que puede incluir:
 - Un fuerte impulso por apostar en exceso, a pesar de las graves consecuencias personales o familiares.
 - Interés sexual alterado o aumentado, comportamiento de gran preocupación para usted o para los demás, por ejemplo, aumento del impulso sexual.
 - Compras o gastos excesivos incontrolables.
 - Atracones (comer grandes cantidades de alimento en un corto período de tiempo), o comer compulsivamente (comer más alimentos de lo normal y más de lo necesario para satisfacer su hambre).

Informe a su médico si usted experimenta cualquiera de estos comportamientos, su médico discutirá formas de manejar o reducir los síntomas.

Cuando se administra Comtan® en dosis altas:

En dosis de 1400 a 2000 mg por día, los siguientes efectos secundarios son más comunes:

- Movimientos incontrolables.
- Náuseas.
- Dolor abdominal.

Si observa cualquier otro efecto adverso no descrito en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

6030



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 47.570
®Marca Registrada

Elaborado en: Orion Corporation - Espoo, Finlandia.
Acondicionado en: Lek Pharmaceuticals d.d. - Ljubljana, Eslovenia.

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.
CDS: 18/06/2013.

A .

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado