

COMTAN[®]

entacapona

Forma farmacêutica e apresentação

Comprimidos revestidos. Embalagem com 30 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido revestido contém 200 mg de entacapona.

Excipientes: celulose microcristalina, manitol, croscarmelose sódica, óleo vegetal hidrogenado, hipromelose, polissorbato, glicerol, sacarose, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: COMTAN apresenta como componente ativo a entacapona, uma substância utilizada no tratamento da doença de Parkinson.

COMTAN não apresenta atividade antiparkinsoniana sem a levodopa.

Você pode também receber outros medicamentos que ajudam no tratamento desta condição.

Cuidados de armazenamento: Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: A data de validade está impressa no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

Gravidez e lactação: COMTAN é contra-indicado durante a gravidez e a amamentação. Portanto, informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando.

Pare de tomar COMTAN imediatamente e consulte o médico, se você engravidar durante o tratamento.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Tome COMTAN na mesma hora que você for tomar a medicação com levodopa. Engula o comprimido com um copo de água. COMTAN pode ser tomado com ou sem alimentos.

Caso você se esqueça de tomar o comprimido de COMTAN junto com a sua dose de levodopa, aguarde para tomar o próximo comprimido de COMTAN no horário habitual junto com a próxima dose de levodopa. Não tome o dobro da dose de COMTAN para compensar a dose esquecida.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. Assim como todos medicamentos, COMTAN pode ocasionar reações adversas. Essas reações normalmente variam de suaves a moderadas. Nos primeiros dias ou semanas de terapia, você pode sentir náusea, vômito, alucinações (ver coisas, sentir cheiros ou ouvir sons que não existem) e movimentos involuntários do corpo. Para reduzir esses efeitos seu médico pode precisar ajustar sua dose de levodopa nos primeiros dias ou semanas após o início do tratamento com COMTAN.

Algumas reações adversas que podem ser sérias: amarelamento da pele ou do branco dos olhos, sentir-se mal enquanto estiver tomando COMTAN, movimentos involuntários do corpo e aparente deterioração da sua condição normal, incluindo tendência para cair, alucinações, febre, câibras nas pernas, contrações prolongadas dos músculos, fraqueza muscular, confusão, excesso de sono durante o dia, episódios repentinos de sono, grave rigidez muscular, febre alta e consciência alterada, inflamação do cólon, a qual pode acarretar diarreia e perda de peso. **Se você experimentar qualquer das reações adversas acima, informe imediatamente seu médico.**

COMTAN pode ocasionar outras reações adversas: insônia, sonhos vívidos, agitação, piora dos sintomas da doença de Parkinson, dor de cabeça, tontura ou delírio, vertigem (sensação de rotação ou de rodopio), tremor, baixa pressão sanguínea, enjôo (náusea) ou vômito, diarreia, constipação, dor no estômago, boca seca, diminuição do apetite, *rash* (erupção cutânea), urticária, urina marrom-avermelhada, descoloração de cabelos, barba, pele e unhas, cansaço, aumento do suor, perda de peso. Você pode apresentar também mudanças de comportamento como desejo de jogar (jogo patológico) ou aumento de desejos sexuais (aumento na libido e hipersexualidade) quando tomar COMTAN em combinação com levodopa/carbidopa. **Se alguma dessas reações adversas preocupam você, informe seu médico assim que possível.**

Algumas reações como movimentos incontrolados, enjôo (náusea) e dor no estômago podem ser mais comuns com altas doses de COMTAN (1.400 a 2.000 mg por dia).

Resultados anormais de testes sanguíneos têm sido observados em pessoas tomando COMTAN.

Se você notar outras reações não descritas nesta bula, por favor informe seu médico ou farmacêutico.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Contra-indicações e precauções:

Não tome COMTAN se:

- você é hipersensível (alérgico) à entacapona ou a qualquer outro ingrediente de COMTAN;
- se você tem doença no fígado;
- se você tem tumor na glândula adrenal (conhecida como feocromocitoma; isso pode aumentar o risco de pressão sanguínea alta grave);
- se você está tomando determinados antidepressivos (pergunte ao seu médico se seu medicamento antidepressivo pode ser tomado junto com COMTAN);
- se você já teve uma reação rara a medicamento antipsicótico chamada síndrome neuroléptica maligna (SNM), cujos sintomas são rigidez, agitação, aumento extremo de temperatura corporal, batimento cardíaco rápido, e extrema flutuação da pressão sanguínea; se você já teve distúrbio muscular raro chamado rabdomiólise não-traumática;
- se você está grávida;
- se você está amamentando.

Se você acha que pode ser alérgico e/ou se alguma dessas situações acima se aplica a você fale com seu médico.

Tenha especial cuidado com COMTAN:

- se você estiver realizando diálise para insuficiência renal, pode ser necessário deixar um intervalo maior entre as doses;

- COMTAN comprimidos revestidos contém um açúcar chamado sacarose, portanto, se seu médico lhe disse que você tem uma intolerância hereditária à sacarose, antes de tomar COMTAN fale com seu médico.

Tenha especial cuidado durante o tratamento com COMTAN:

- se você sentir sintomas como aumento repentino da temperatura do seu corpo, batimento cardíaco mais rápido, pressão sanguínea extremamente alta ou convulsões graves;
- se você tiver paralisia temporária ou fraqueza muscular grave;
- se você estiver com diarreia prolongada, o médico deve fazer um monitoramento de seu peso para prevenir uma potencial e excessiva perda de peso;
- se você apresenta anorexia progressiva, astenia e perda de peso dentro de um curto período de tempo, fale com seu médico. Ele pode decidir por realizar uma avaliação médica geral, incluindo a função hepática.

Se qualquer um desses casos se aplicar a você, informe o seu médico antes de tomar COMTAN.

Dirigir veículos e operar máquinas: O COMTAN administrado junto com levodopa pode baixar sua pressão sanguínea, o que pode fazer você sentir tontura ou vertigem; ou pode fazer você sentir muito sono. Nesses casos, não dirija e não faça qualquer atividade que requeira sua habilidade e atenção (ex: operar máquinas).

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

COMTAN pode aumentar o efeito de alguns medicamentos (ex: aqueles contendo rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa e apomorfina). COMTAN pode dificultar a ingestão de ferro. Portanto, não tome COMTAN e suplementos contendo ferro ao mesmo tempo. Após a administração de um deles, espere por pelo menos 2 a 3 horas antes de tomar o outro.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

A entacapona pertence a uma nova classe terapêutica, a dos inibidores da catecol-O-metil transferase (COMT) e é um inibidor reversível da COMT, específico e de atuação principalmente periférica, concebido para administração concomitante com preparações de levodopa. A entacapona diminui a perda metabólica da levodopa para 3-O-metildopa (3-OMD) pela inibição da enzima COMT. Isso leva a um aumento da biodisponibilidade de levodopa e uma maior quantidade de levodopa disponível no cérebro. A entacapona prolonga então a resposta clínica à levodopa.

A entacapona inibe a COMT principalmente em tecidos periféricos. A inibição de COMT nos glóbulos vermelhos sanguíneos é proporcional à concentração plasmática da entacapona, indicando claramente a natureza reversível da inibição da COMT.

Estudos clínicos

Em estudos duplo-cegos de fase III envolvendo 376 pacientes portadores da doença de Parkinson e flutuações motoras de final de dose, foram administrados entacapona ou placebo

com cada dose de levodopa/inibidor da dopa descarboxilase. Os resultados são apresentados na tabela 1 abaixo. No estudo I, o período “ON” (horas) foi mensurado diariamente na residência e no estudo II, foi mensurada a proporção diária do período “ON”.

Tabela 1: Período “ON” diário (Média ± Desvio Padrão)

Estudo I: Período “ON” diário (horas)			
	entacapona (n=85)	placebo (n=86)	diferença
nível basal	9,3 ± 2,2	9,2 ± 2,5	
semana 8-24	10,7 ± 2,2	9,4 ± 2,6	1 h 20 min (8,3%) CI _{95%} 45 min, 1 h 56 min
Estudo II: Proporção diária do período “ON”(%)			
	entacapona (n=103)	placebo (n=102)	diferença
nível basal	60,0 ± 15,2	60,8 ± 14,0	
semana 8-24	66,8 ± 14,5	62,8 ± 16,8	4,5% (0h 35 min) CI _{95%} 0,93%, 7,97%

Houve uma diminuição correspondente do período “OFF”.

No estudo I, o período “OFF” foi reduzido em 24%, comparado com 0% no grupo placebo.

No estudo II, o período “OFF” foi reduzido em 18%, comparado com 5% no grupo placebo.

Farmacocinética

Absorção

Existem grandes variações intra e interindividuais na absorção da entacapona.

O pico de concentração plasmática ($C_{máx}$) é habitualmente alcançado cerca de uma hora após a administração de um comprimido de 200 mg de entacapona. O fármaco é sujeito a extenso metabolismo de primeira passagem. A biodisponibilidade da entacapona é cerca de 35% após uma dose oral. O alimento não afeta a absorção da entacapona de forma significativa.

Distribuição

Após absorção pelo trato gastrointestinal, a entacapona é rapidamente distribuída pelos tecidos periféricos com um volume de distribuição no *steady-state* (estado de equilíbrio) de 20 litros. Aproximadamente 92% da dose é eliminada durante a fase beta com meia-vida de eliminação curta de 30 minutos. O *clearance* (depuração) total da entacapona é de cerca de 800 mL/min.

A entacapona liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. No plasma humano, a fração não ligada é cerca de 2% na faixa de concentrações terapêuticas. Em concentrações terapêuticas, a entacapona não desloca outros fármacos extensivamente ligados (por ex., varfarina, ácido salicílico, fenilbutazona e diazepam) nem é deslocada significativamente por nenhum desses fármacos em concentrações terapêuticas ou em concentrações mais elevadas.

Metabolismo

Uma pequena quantidade de entacapona, o (E)-isômero, é convertida no seu (Z)-isômero. O (E)-isômero contribui para 95% da AUC (área sob a curva) da entacapona e o (Z)-isômero e traços de outros metabólitos contribuem para os restantes 5%.

Dados de estudos *in vitro* utilizando preparações microsossomais do fígado humano indicam que entacapona inibe o citocromo P450 2C9 (IC₅₀~4 microM). A entacapona mostrou

pequena ou nenhuma inibição de outros tipos de isoenzimas P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A e CYP2C19) (veja “Interações medicamentosas e outras formas de interações”).

Eliminação

A eliminação da entacapona ocorre principalmente por vias metabólicas não renais. É estimado que 80 a 90% das doses são excretadas nas fezes, mas este dado não foi confirmado nos seres humanos. Aproximadamente 10-20% são excretados na urina. Encontram-se apenas traços de entacapona como fármaco inalterado na urina. A maior parte (95%) do fármaco excretado na urina conjuga-se com ácido glucurônico. Dentre os metabólitos encontrados na urina apenas cerca de 1% se formou por oxidação.

Características nos pacientes

As propriedades farmacocinéticas da entacapona são semelhantes tanto em adultos jovens como em idosos. O metabolismo do fármaco é retardado em pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada (classe A e B da escala *Child-Pugh*), o que leva a um aumento da concentração plasmática de entacapona em ambas as fases de absorção e eliminação (veja “Contra-indicações”). A insuficiência renal não afeta a farmacocinética da entacapona. A necessidade de um intervalo maior entre as administrações deve igualmente ser lembrada no tratamento de pacientes submetidos à diálise.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não demonstraram riscos especiais para humanos baseados nos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade com doses repetidas, genotoxicidade e potencial carcinogênico.

Em estudos de toxicidade de doses repetidas, foi observada anemia em virtude da propriedade de quelação do ferro pela entacapona.

Em estudos de toxicidade na reprodução demonstraram uma diminuição do peso fetal e leve retardo no desenvolvimento ósseo de coelhos em níveis de exposição sistêmica sob doses terapêuticas.

Indicações

A entacapona é indicada como adjuvante na preparação padrão de levodopa/benserazida ou levodopa/carbidopa em pacientes com doença de Parkinson e flutuações motoras de fim de dose que não podem ser estabilizadas por estas associações.

Contra-indicações

Hipersensibilidade conhecida à entacapona ou a outros componentes da formulação.

Disfunção hepática.

Pacientes com feocromocitoma por causa do risco aumentado de crise hipertensiva.

História prévia de síndrome neuroléptica maligna (SNM) e/ou rabdomiólise não-traumática.

Uso concomitante de entacapona com os inibidores não-seletivos da monoaminoxidase (MAO-A e MAO-B), (por ex.: fenelzina, tranilcipromina).

Uso concomitante do inibidor seletivo de MAO-A mais um inibidor seletivo de MAO-B e entacapona (veja “Interações medicamentosas e outras formas de interações”).

Precauções e advertências

Foram observadas raramente em pacientes com doença de Parkinson, rabdomiólise secundária à discinesia grave ou síndrome neuroléptica maligna (SNM). Casos isolados de rabdomiólise têm sido relatados no tratamento com entacapona.

SNM, inclusive rabdomiólise e hipertermia, são caracterizados por sintomas motores (rigidez, mioclonia, tremor), alterações mentais (por ex: agitação, confusão, coma), hipertermia, disfunção autonômica (taquicardia, pressão arterial instável) e elevação da creatinina-fosfoquinase (CPK) sérica. Em casos individuais, somente alguns desses sintomas e/ou achados foram evidentes.

Casos isolados de SNM têm sido relatados, especialmente após redução abrupta ou descontinuação da entacapona e outras medicações dopaminérgicas. Quando necessário, a descontinuação do tratamento com entacapona e outro dopaminérgico deve ser lenta e se sinais e/ou sintomas ocorrerem, a interrupção deve ser desconsiderada e um aumento na dosagem de levodopa deve ser efetuado.

Por seu mecanismo de ação, a entacapona pode interferir com o metabolismo de fármacos que contenham um grupo catecol, potencializando sua ação. Assim, a entacapona deve ser administrada com cautela a pacientes em tratamento com fármacos metabolizados pela COMT, como rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa e apomorfina (veja “Interações medicamentosas e outras formas de interações”).

A entacapona é sempre administrada como adjuvante no tratamento com levodopa. Assim, as precauções aplicadas ao tratamento com levodopa devem ser levadas em conta no tratamento com entacapona. A entacapona aumenta a biodisponibilidade da levodopa das preparações padrões de 5 a 10% de levodopa/benserazida, mais do que nas preparações de levodopa/carbidopa. Conseqüentemente, os efeitos dopaminérgicos indesejáveis podem ser mais freqüentes quando entacapona é associada ao tratamento com levodopa/benserazida (veja “Reações adversas”). Para reduzir as reações adversas dopaminérgicas relatadas com levodopa, é necessário fazer o ajuste de dosagem nos primeiros dias, às primeiras semanas, após o início do tratamento com entacapona, de acordo com o estado clínico do paciente (veja “Posologia” e “Reações adversas”).

A entacapona pode agravar a hipotensão ortostática induzida por levodopa, portanto deve ser administrada com cautela em pacientes que recebem outros medicamentos que causam hipotensão ortostática.

Em estudos clínicos, os efeitos colaterais dopaminérgicos (por ex: discinesia), são mais comuns em pacientes que recebem entacapona e agonistas dopaminérgicos (como bromocriptina), selegilina ou amantadina comparados aos outros que recebem placebo com essas combinações. As dosagens de outros medicamentos antiparkinsonianos devem ser ajustadas quando for iniciado o tratamento com entacapona.

A entacapona usada em combinação com levodopa tem sido associada com sonolência e episódios repentinos de início de sono em pacientes com doença de Parkinson e, portanto, deve-se ter cuidado ao dirigir e operar máquinas.

Para pacientes com diarreia decorrente do tratamento com entacapona, recomenda-se um monitoramento do peso para que o decréscimo excessivo de peso seja evitado.

Para pacientes que apresentem anorexia progressiva, astenia e perda de peso dentro de um curto período de tempo, uma avaliação médica geral incluindo função hepática deve ser considerada.

Jogo patológico, aumento de libido e hipersexualidade foram relatados em pacientes com doença de Parkinson tratados com agonistas dopaminérgicos e outros tratamentos dopaminérgicos como com entacapona em associação com levodopa.

COMTAN comprimidos revestidos contém sacarose. Portanto, pacientes com raros e hereditários problemas de intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência da sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Gravidez e lactação

Não se observaram efeitos teratogênicos ou fetotóxicos primários em estudos realizados em animais, com a utilização de entacapona em doses maiores que as terapêuticas. Como não há experiências em mulheres grávidas, a entacapona não deve ser utilizada durante a gravidez.

Estudos em animais comprovaram que entacapona é excretada no leite. As mulheres em tratamento com entacapona não devem amamentar. A segurança de entacapona em crianças não é conhecida.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

COMTAN em associação com levodopa pode ter grande influência na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Pacientes em tratamento com entacapona em associação com levodopa e que sentem sonolência e/ou episódios repentinos de início de sono, devem ser orientados a não dirigir e a não exercer atividades onde o estado de alerta prejudicado possa colocá-los em risco de acidentes graves ou morte (por ex.: operar máquinas) até que tais episódios recorrentes tenham sido resolvidos (veja "Precauções e advertências").

Interações medicamentosas e outras formas de interações

Não se observou interação da entacapona com a carbidopa no esquema posológico recomendado. Interações farmacocinéticas com benserazida não foram estudadas.

Em estudos de dose única em voluntários sadios, não se observaram interações entre a entacapona e a imipramina ou entre a entacapona e a moclobemida. Analogamente, não se observaram interações entre a entacapona e a selegilina em estudos de dose repetida em pacientes com parkinsonismo. Contudo, a experiência da utilização clínica de entacapona com vários fármacos, inclusive inibidores da MAO-A, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção de noradrenalina como, desipramina, maprotilina e venlafaxina, e fármacos que são metabolizados pela COMT (por ex.: compostos com grupo catecol: rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa, apomorfina e paroxetina) é ainda limitada. Portanto, não é recomendado o uso concomitante de entacapona com qualquer um desses fármacos (veja "Precauções e advertências").

A entacapona pode ser utilizada com selegilina (inibidor seletivo da MAO-B), mas a dose diária de selegilina não deve exceder 10 mg.

A entacapona pode formar quelantes com ferro no trato gastrointestinal. A entacapona e preparações de ferro devem ser administradas separadamente em intervalos de no mínimo 2 a 3 horas (veja "Reações adversas").

*As ligações de entacapona ao sítio II de ligação à albumina humana também se liga a outros fármacos, inclusive diazepam e ibuprofeno. Estudos de interações clínicas com diazepam e antiinflamatórios não-esteróides não foram realizados. De acordo com estudos *in vitro*, não se espera um deslocamento significativo nas concentrações terapêuticas dos medicamentos.*

Devido à sua afinidade ao citocromo P450 2C9 *in vitro* (veja “Farmacocinética”), entacapona pode interferir potencialmente com drogas cujo metabolismo é dependente desta isoenzima, tal como a S-varfarina. Entretanto, em um estudo de interação em voluntários sadios, entacapona não alterou os níveis plasmáticos de S-varfarina, enquanto que a AUC de R-varfarina aumentou em média por 18% (CI₉₀ 11 a 26%). O valor de INR foi reduzido em média por 13% (CI₉₀ 6 a 19%). Deste modo, o controle do INR é recomendado quando o tratamento com entacapona é iniciado em pacientes recebendo varfarina.

Reações adversas

Nos estudos realizados na fase III duplo-cego, placebo-controlado, as reações adversas muito comuns encontradas foram: discinesia, náusea e urina anormal (veja a seguir).

As reações adversas comuns encontradas nos estudos na fase III duplo-cego, placebo-controlado são: diarreia, agravamento do parkinsonismo, tontura, dor abdominal, insônia, boca seca, fadiga, alucinações, constipação, distonia, aumento da transpiração, hipercinesia, cefaléia, câimbras nas pernas, confusão, pesadelos, queda, hipotensão postural, vertigem e tremor.

Muitos dos efeitos adversos causados por entacapona relacionam-se à atividade dopaminérgica aumentada e ocorrem mais freqüentemente no início do tratamento. A redução da dose da levodopa diminui a freqüência e a gravidade desses efeitos. A outra classe principal de eventos adversos são sintomas gastrintestinais, inclusive náuseas, vômitos, dores abdominais, constipação e diarreia. A cor da urina pode alterar-se para castanho-avermelhado pela entacapona, mas esse fenômeno é inofensivo.

Geralmente os efeitos adversos provocados pela entacapona são de natureza leve a moderada. Os eventos adversos mais comuns que levam à interrupção do tratamento com entacapona são sintomas gastrintestinais (por ex., diarreia, 2,5%) e sintomas dopaminérgicos (por ex., discinesias, 1,7%).

Em estudos clínicos, foram relatados após a administração de entacapona com freqüência maior do que o placebo, discinesias (27%), náusea (11%), diarreia (8%), dor abdominal (7%) e boca seca (4,2%).

Alguns dos eventos adversos, como discinesia, náusea e dores abdominais, podem ser mais comuns com doses mais elevadas (1,4 a 2,0 g por dia) do que com doses mais baixas de entacapona.

Uma leve diminuição da hemoglobina, contagem de eritrócito e hematócrito foi relatada durante o tratamento com entacapona. O mecanismo de base envolve diminuição na absorção de ferro no trato gastrintestinal. Foi observado, durante um período prolongado de tratamento (6 meses) com entacapona, uma diminuição clínica significativa de hemoglobina em 1,5% dos pacientes.

Foram relatados aumentos clínicos significativos das enzimas hepáticas em casos raros.

As seguintes reações adversas, listadas abaixo na Tabela 2, têm sido acumuladas dos estudos clínicos com entacapona e desde a introdução de entacapona no mercado.

Tabela 2

As reações adversas estão dispostas das mais freqüentes para as menos e estimadas da seguinte forma: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (a freqüência não pode ser

estimada a partir dos dados disponíveis devido a nenhuma estimativa válida ter sido inferida dos estudos clínicos e epidemiológicos).

Distúrbios psiquiátricos	
Comuns	Insônia, alucinações, confusão, pesadelos
Muito rara	Agitação
Distúrbios no sistema nervoso	
Muito comum	Discinesia
Comuns	Agravamento do parkinsonismo, vertigem, distonia, hipercinesia
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	Náusea
Comuns	Diarréia, dor abdominal, boca seca, constipação, vômito
Muito rara	Anorexia, colites
Distúrbios hepatobiliares	
Raras	Testes anormais da função hepática
Desconhecida	Hepatite com características principalmente colestatias
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele	
Rara	Rash maculopapular ou eritematoso
Muito rara	Urticária
Desconhecida	Descoloração de pele, cabelo, barba e unhas
Distúrbios renais e urinários	
Muito comum	Mudança de cor da urina
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Comuns	Fadiga, aumento da transpiração, queda
Muito rara	Diminuição do peso

A entacapona usada em combinação com levodopa tem sido associada com casos isolados de sonolência diurna excessiva e episódios repentinos de início de sono (veja "Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas").

Casos isolados de síndrome neuroléptica maligna (SNM) têm sido relatados, especialmente após redução abrupta ou descontinuação da entacapona e outras medicações dopaminérgicas.

Casos isolados de rabdomiólise têm sido relatados.

Foi relatado que pacientes com doença de Parkinson tratados com agonistas dopaminérgicos e outros tratamentos dopaminérgicos como entacapona em associação com levodopa, especialmente em altas doses, exibiram sinais de jogo patológico, aumento da libido e hipersexualidade, geralmente reversíveis com a redução da dose ou descontinuação do tratamento.

Posologia

A entacapona é administrada por via oral e em combinação com doses de levodopa/carbidopa ou levodopa/benserazida. A prescrição para essas preparações de levodopa é aplicável ao uso concomitante das mesmas com entacapona.

A entacapona pode ser administrada com ou sem alimentos (veja "Farmacocinética").

Administra-se um comprimido de 200 mg com cada dose de levodopa/inibidor da dopa descarboxilase. A dose máxima recomendada é de 200 mg, 10 vezes por dia, isto é, 2 g de entacapona.

A entacapona aumenta os efeitos da levodopa. Assim, para reduzir as reações adversas dopaminérgicas relacionadas com a levodopa, por ex., discinesias, náuseas, vômitos e alucinações, é freqüentemente necessário ajustar-se a dose de levodopa durante os primeiros dias ou as primeiras semanas após o início do tratamento com entacapona. A dose diária de levodopa deve ser reduzida em cerca de 10% a 30% pelo aumento dos intervalos entre as administrações e/ou pela redução da quantidade de levodopa por dose, de acordo com a condição clínica do paciente.

Se o tratamento com entacapona for interrompido, é necessário ajustar-se a dose dos outros tratamentos antiparkinsonianos, especialmente o da levodopa, para se alcançar um nível de controle suficiente dos sintomas.

A entacapona aumenta a biodisponibilidade da levodopa nas preparações padrões de levodopa/benserazida um pouco mais (5 a 10%) do que nas preparações levodopa/carbidopa. Portanto, pacientes que recebem preparações convencionais levodopa/benserazida devem ter uma redução da dose de levodopa quando o tratamento com entacapona for iniciado.

A insuficiência renal não afeta a farmacocinética da entacapona, não havendo nesse caso necessidade de ajuste da dose. Contudo, para pacientes submetidos à diálise, um intervalo maior entre as doses deve ser considerado (veja "Farmacocinética").

Uso em idosos: Não é necessário o ajuste de doses em pacientes idosos.

Uso em crianças: COMTAN não é recomendado para o uso em crianças com idade abaixo de 18 anos, devido à falta de dados de segurança e eficácia.

Superdose

Dados de pós-comercialização incluem casos isolados de superdose nos quais, a dose de entacapona mais alta relatada foi de 16.000 mg. Os sinais e sintomas agudos nestes casos de superdose incluem confusão, diminuição da atividade, sonolência, hipotonia, descoloração da pele e urticária.

O tratamento da superdose aguda é sintomático.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Reg. MS. 1.0068.0095

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

Fabricado por: Orion Corporation, Espoo, Finlândia.

Importado e embalado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62

Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.



BPI 09.06.08
2008-PSB/GLC-0136-s