

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Entacapone Orion 200 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de entacapona.

### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,53 mg de lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimido recubierto con película naranja-pardo, oval, biconvexo con la palabra “COMT” grabada en una de las caras del comprimido.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Entacapona está indicado, en combinación con preparados convencionales de levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa, para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Parkinson y con fluctuaciones motoras de final de dosis que no puedan ser estabilizados con estas combinaciones.

### **4.2 Posología y forma de administración**

Entacapona debe ser utilizado únicamente en combinación con levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa. La información para la prescripción de estos preparados de levodopa es aplicable a su uso concomitante con entacapona.

#### Posología

Debe tomarse un comprimido de 200 mg con cada dosis de levodopa/inhibidor de la dopadecarboxilasa. La dosis máxima recomendada es de 200 mg 10 veces al día, es decir, 2.000 mg de entacapona.

Entacapona aumenta los efectos de la levodopa. Por lo tanto, para reducir las reacciones adversas dopaminérgicas relacionadas con ésta, p.ej. discinesias, náuseas, vómitos y alucinaciones, a menudo es necesario ajustar la dosis de levodopa desde los primeros días hasta las primeras semanas después de iniciar el tratamiento con entacapona. La dosis diaria de levodopa puede tener que reducirse en aprox. 10–30% aumentando los intervalos entre dosis y/o reduciendo la cantidad de levodopa por dosis en función de la situación clínica del paciente.

Si se interrumpe el tratamiento con entacapona es necesario ajustar la dosis de los otros tratamientos antiparkinsonianos, especialmente levodopa, para alcanzar un nivel de control suficiente de los síntomas parkinsonianos.

Entacapona aumenta ligeramente más (5–10%) la biodisponibilidad de levodopa de los preparados convencionales de levodopa/benserazida que de los preparados convencionales de

levodopa/carbidopa. Por tanto, los pacientes que están tomando preparados convencionales de levodopa/benserazida pueden requerir una mayor reducción de la dosis de levodopa cuando se inicia el tratamiento con entacapona.

#### *Insuficiencia renal*

La insuficiencia renal no afecta la farmacocinética de entacapona y no hay necesidad de un ajuste de dosis. Sin embargo, para pacientes en diálisis puede considerarse un intervalo más amplio de dosificación (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Ver sección 4.3.

#### *Edad avanzada*

No se requieren ajustes de dosis de entacapona en pacientes de edad avanzada.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Entacapone Orion en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Entacapona se administra por vía oral y simultáneamente con cada dosis de levodopa/carbidopa o con cada dosis de levodopa/benserazida.

Entacapona puede ser administrado con o sin alimentos (ver sección 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, al cacahuete o a la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática.
- Feocromocitoma.
- Uso concomitante de entacapona e inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO-A y MAO-B) (p.ej. fenelzina, tranilcipromina).
- Uso concomitante de un inhibidor selectivo de la MAO-A más un inhibidor selectivo de la MAO-B y entacapona (ver sección 4.5).
- Historia previa de síndrome neuroléptico maligno (SNM) y/o rhabdomiolisis no traumática.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La rhabdomiolisis secundaria a discinesias severas o síndrome neuroléptico maligno (SNM) se ha observado raramente en pacientes con enfermedad de Parkinson.

El SNM, incluidas la rhabdomiolisis y la hipertermia, se caracteriza por síntomas motores (rigidez, mioclonus, temblor), cambios en el estado mental (p.ej. agitación, confusión, coma), hipertermia, disfunción autonómica (taquicardia, presión arterial lábil) y aumento de la creatinfosfoquinasa sérica. En casos individuales, pueden ser evidentes sólo algunos de estos síntomas y/o hallazgos.

No se han notificado ni SNM ni rhabdomiolisis en relación al tratamiento con entacapona en los ensayos clínicos controlados en los que el tratamiento fue interrumpido bruscamente. Desde su introducción en el mercado, se han notificado casos aislados de SNM, especialmente tras la reducción o interrupción brusca del tratamiento con entacapona y otros medicamentos dopaminérgicos. Cuando se considere necesario, la supresión del tratamiento con entacapona y otros medicamentos dopaminérgicos concomitantes, deberá hacerse lentamente y si aparecen signos y/o síntomas a pesar de esta retirada lenta, puede ser necesario un aumento de la dosis de levodopa.

El tratamiento con entacapona debe administrarse con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica.

Debido a su mecanismo de acción, entacapona puede interferir en el metabolismo de medicamentos que contienen un grupo catecol y potenciar su acción. Así pues, entacapona se administrará con precaución a pacientes tratados con fármacos metabolizados por la catecol-O-metiltransferasa (COMT), p.ej. rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa y apomorfina (ver también sección 4.5).

Entacapona se administra siempre en asociación al tratamiento con levodopa. Por consiguiente, las precauciones válidas para el tratamiento con levodopa deberán tenerse en cuenta también en el tratamiento con entacapona. Entacapona aumenta la biodisponibilidad de levodopa de los preparados convencionales levodopa/benserazida en un 5–10% más que de los preparados convencionales de levodopa/carbidopa. Consecuentemente, las reacciones adversas dopaminérgicas pueden ser más frecuentes cuando se añade entacapona al tratamiento con levodopa/benserazida (ver también sección 4.8). Para reducir las reacciones adversas dopaminérgicas relacionadas con levodopa a menudo es necesario ajustar la dosis de levodopa desde los primeros días hasta las primeras semanas después de iniciar el tratamiento con entacapona de acuerdo con la situación clínica del paciente (ver secciones 4.2 y 4.8).

Entacapona puede agravar la hipotensión ortostática inducida por levodopa. Entacapona debe administrarse con precaución a pacientes que están tomando otros medicamentos que puedan provocar hipotensión ortostática.

Las reacciones adversas dopaminérgicas relacionadas con levodopa observadas en ensayos clínicos p.ej. discinesia, fueron más frecuentes en pacientes que recibieron entacapona y agonistas dopaminérgicos (como bromocriptina), selegilina o amantadina comparado con los que recibieron placebo con esta combinación. Las dosis de otros medicamentos antiparkinsonianos pueden requerir un ajuste cuando se inicia el tratamiento con entacapona.

Entacapona en combinación con levodopa se ha asociado con somnolencia y episodios de sueño repentino en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Por tanto deberá tenerse precaución al conducir o utilizar maquinaria (ver también sección 4.7).

En aquellos pacientes que experimenten diarrea se recomienda un control periódico del peso para evitar una posible excesiva pérdida del mismo. La diarrea prolongada o persistente que aparece durante el uso de entacapona puede ser un signo de colitis. En caso de diarrea prolongada o persistente, debe interrumpirse el tratamiento con el medicamento y debe considerarse un tratamiento médico adecuado y las exploraciones complementarias necesarias.

Se debe monitorizar de forma regular a los pacientes por el desarrollo de trastornos del control de impulsos. Tanto los pacientes como los cuidadores deben saber que los síntomas conductuales de los trastornos del control de impulsos incluidos la ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compras o gastos compulsivos, comer de forma excesiva y compulsiva, pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos como Entacapone Orion asociado con levodopa. Si se manifiestan dichos síntomas, debe reevaluarse el tratamiento.

En aquellos pacientes que experimenten anorexia progresiva, astenia y pérdida de peso en un período de tiempo relativamente corto, se debe considerar una evaluación médica general incluyendo la función hepática.

Entacapone Orion contiene lecitina de soja. Los pacientes con hipersensibilidad al cacahuete o a la soja no deberían tomar este medicamento.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

En ensayos de dosis única en voluntarios sanos, no se observaron interacciones entre entacapona e imipramina o entre entacapona y moclobemida. Análogamente, no se observaron interacciones entre entacapona y selegilina en ensayos de dosis repetidas en pacientes con enfermedad de Parkinson. Sin embargo, la experiencia del uso clínico de entacapona con diversos medicamentos, incluidos inhibidores de la MAO-A, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de noradrenalina tales como desipramina, maprotilina y venlafaxina y fármacos que son metabolizados por la COMT (p.ej. compuestos con estructura catecol: rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa, apomorfina, y paroxetina) es todavía limitada. Se recomienda precaución al utilizar estos productos concomitantemente con entacapona (ver también secciones 4.3 y 4.4).

Entacapona puede utilizarse con selegilina (inhibidor selectivo de la MAO-B) pero la dosis diaria de selegilina no debe ser superior a 10 mg.

Entacapona puede formar quelatos con el hierro en el tracto gastrointestinal. Entacapona y los preparados de hierro deben tomarse por separado con un intervalo de como mínimo 2-3 horas (ver sección 4.8).

Entacapona se une a la albúmina humana en su lugar de unión II que es también el lugar de unión de otros medicamentos, incluidos diazepam e ibuprofeno. No se han realizado ensayos clínicos de interacción con diazepam y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. De acuerdo con los estudios *in vitro* no se prevé un desplazamiento significativo a concentraciones terapéuticas de los medicamentos.

Debido a su afinidad por el citocromo P450 2C9 *in vitro* (ver sección 5.2), entacapona puede potencialmente interferir con medicamentos cuyo metabolismo depende de esta isoenzima, como S-warfarina.

Sin embargo, en un estudio de interacciones con voluntarios sanos, entacapona no alteró los niveles plasmáticos de S-warfarina, mientras que la AUC de R-warfarina aumentó en promedio en un 18% [IC<sub>90</sub> 11-26%]. Los valores INR aumentaron en promedio en un 13% [IC<sub>90</sub> 6-19%]. Por tanto, se recomienda efectuar un control de los valores INR cuando se inicie el tratamiento con entacapona en pacientes que estén siendo tratados con warfarina.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No se observaron efectos evidentes teratogénicos o fetotóxicos primarios en estudios en animales en los que los niveles de exposición a entacapona fueron marcadamente superiores a los niveles de exposición terapéutica. Al no haber experiencia en mujeres embarazadas, entacapona no debe utilizarse durante el embarazo.

##### Lactancia

En estudios en animales entacapona se excretó en la leche. Se desconoce la seguridad de entacapona en niños. Las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con entacapona.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Entacapone Orion en asociación con levodopa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Entacapona puede, junto con levodopa causar mareos y ortostatismo sintomático. Por tanto, debe tenerse precaución al conducir o utilizar máquinas.

Se deberá advertir a los pacientes que estén en tratamiento con entacapona asociada a levodopa y que presenten síntomas de somnolencia y/o episodios de sueño repentino, que hasta que estos episodios

hayan desaparecido, no deberán conducir o realizar actividades en las que la atención disminuida suponga un riesgo de lesión grave o muerte para ellos u otras personas (p.ej. manejando maquinaria) (ver también sección 4.4).

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas causadas por entacapona son, en general, leves o moderadas. En ensayos clínicos las reacciones adversas más comunes que provocaron la interrupción del tratamiento con entacapona fueron los síntomas gastrointestinales (p.ej. diarrea 2,5%) y un aumento de las reacciones adversas dopaminérgicas de levodopa (p.ej. disquinesias 1,7%).

Con entacapona se han notificado discinesias (27%), náuseas (11%), diarrea (8%), dolor abdominal (7%) y sequedad de boca (4,2%) con una frecuencia significativamente superior que con placebo a partir de los datos agrupados de ensayos clínicos que incluyeron 406 pacientes tratados con fármaco y 296 tratados con placebo.

Algunas reacciones adversas, como discinesia, náuseas y dolores abdominales pueden ser más comunes con las dosis superiores (1.400 a 2.000 mg/día) que con las dosis bajas de entacapona.

##### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, presentadas en la Tabla 1 se han obtenido tanto de los ensayos clínicos con entacapona como desde la introducción de entacapona en el mercado.

**Tabla 1\* Reacciones adversas**

<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Frecuentes:	Insomnio, alucinaciones, confusión, paroniria
	Muy raras:	Agitación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuentes:	Discinesia
	Frecuentes:	Parkinsonismo agravado, mareos, distonía, hipercinesia
<b>Trastornos cardiacos**</b>	Frecuentes:	Otras cardiopatías isquémicas diferentes al infarto de miocardio (p. ej. angina de pecho)
	Poco frecuentes:	Infarto de miocardio
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes:	Náuseas
	Frecuentes:	Diarrea, dolor abdominal, sequedad de boca, estreñimiento, vómitos
	Muy raras:	Anorexia
	Frecuencia no conocida:	Colitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Raras:	Pruebas anormales de la función hepática
	Frecuencia no conocida:	Hepatitis con signos de colestasis (ver sección 4.4)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		

Raras:	Rash eritematoso o máculopapular
Muy raras:	Urticaria
Frecuencia no conocida:	Decoloraciones de la piel, pelo, barba y uñas
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Muy frecuentes:	Cambio de color de la orina
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes:	Fatiga, aumento de la sudoración, caídas
Muy raras:	Pérdida de peso

- \* Las reacciones adversas están clasificadas bajo títulos de frecuencias, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles, ya que no se puede obtener una estimación válida a partir de los ensayos clínicos o estudios epidemiológicos).
- \*\* Las tasas de incidencia del infarto de miocardio y otras cardiopatías isquémicas (0,43% y 1,54%, respectivamente) derivan de un análisis de 13 estudios doble ciego en los que participaron 2.082 pacientes con fluctuaciones motoras de final de dosis que recibían entacapona.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Entacapona en combinación con levodopa se ha asociado con casos aislados de somnolencia diurna excesiva y con episodios de sueño repentino.

Trastornos del control de impulsos: ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compras o gastos compulsivos, comer de forma excesiva y compulsiva pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos tales como Entacapone Orion asociado con levodopa (ver sección 4.4).

Se han notificado casos aislados de SNM tras la reducción o interrupción brusca del tratamiento con entacapona y otros tratamientos dopaminérgicos.

Se han notificado casos aislados de rhabdomiolisis.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

## 4.9 Sobredosis

Los datos post-comercialización incluyen casos aislados de sobredosis en los cuales la dosis diaria máxima notificada de entacapona ha sido de 16.000 mg. Los síntomas y signos agudos en estos casos de sobredosis incluyen confusión, disminución de la actividad, somnolencia, hipotonía, decoloraciones de la piel y urticaria. El tratamiento de la sobredosis aguda es sintomático.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes dopaminérgicos, código ATC: N04BX02

Entacapona pertenece a una nueva clase terapéutica, los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa

(COMT). Es un inhibidor reversible y específico de la COMT, de acción principalmente periférica diseñado para la administración concomitante con los preparados de levodopa. Entacapona disminuye la pérdida metabólica de levodopa a 3-O-metildopa (3-OMD) mediante inhibición de la enzima COMT. Esto provoca un aumento de la AUC de levodopa. La cantidad de levodopa disponible en el cerebro está aumentada. Entacapona prolonga así la respuesta clínica a levodopa.

Entacapona inhibe la enzima COMT principalmente en tejidos periféricos. La inhibición de la COMT en los eritrocitos sigue exactamente las concentraciones plasmáticas de entacapona, lo que indica claramente la naturaleza reversible de la inhibición de la COMT.

### Ensayos clínicos

En dos ensayos doble ciego de fase III realizados en un total de 376 pacientes con enfermedad de Parkinson y con fluctuaciones motoras de final de dosis, se administró entacapona o placebo con cada dosis de levodopa/inhibidor de la dopadecarboxilasa. Los resultados se presentan en la Tabla 2. En el ensayo I, el tiempo ON diario (horas) se determinó a partir de los diarios de los pacientes y en el ensayo II, a partir de la proporción del tiempo ON diario.

**Tabla 2: Tiempo ON diario (Media  $\pm$  D.E.)**

<b>Ensayo I: Tiempo ON diario (h)</b>			
	<b>Entacapona (n=85)</b>	<b>Placebo (n=86)</b>	<b>Diferencia</b>
<b>Nivel basal</b>	9,3 $\pm$ 2,2	9,2 $\pm$ 2,5	
<b>Semana 8-24</b>	10,7 $\pm$ 2,2	9,4 $\pm$ 2,6	1 h 20 min (8,3%) IC <sub>95%</sub> 45 min, 1 h 56 min
<b>Ensayo II: Proporción de tiempo ON diaria (%)</b>			
	<b>Entacapona (n=103)</b>	<b>Placebo (n=102)</b>	<b>Diferencia</b>
<b>Nivel basal</b>	60,0 $\pm$ 15,2	60,8 $\pm$ 14,0	
<b>Semana 8-24</b>	66,8 $\pm$ 14,5	62,8 $\pm$ 16,80	4,5% (0 h 35 min) IC <sub>95%</sub> 0,93%; 7,97%

Se produjeron los descensos correspondientes del tiempo OFF.

En el ensayo I, el porcentaje de cambio en el tiempo OFF desde el nivel basal fue del -24% en el grupo de entacapona y 0% en el grupo placebo. Las cifras correspondientes al ensayo II fueron -18% y -5%, respectivamente.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Características generales de la sustancia activa

#### *Absorción*

La absorción de entacapona presenta una gran variabilidad intra e interindividual.

La concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) se suele alcanzar aproximadamente una hora después de la toma de un comprimido de entacapona de 200 mg. La sustancia está sujeta a un amplio metabolismo de primer paso. Tras una dosis oral la biodisponibilidad de entacapona es de aprox. un 35%. Los alimentos no afectan de forma significativa la absorción de entacapona.

#### *Distribución*

Tras la absorción a partir del tracto gastrointestinal, entacapona se distribuye rápidamente en los tejidos periféricos con un volumen de distribución de 20 litros en estado estacionario (V<sub>d<sub>ec</sub></sub>). Aproximadamente un 92% de la dosis se elimina durante la fase- $\beta$  con una semivida de eliminación corta de 30 minutos. El aclaramiento total de entacapona es de unos 800 ml/min.

Entacapona se une ampliamente a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina. En el plasma

humano la fracción no unida es del 2,0% aprox. en el rango de las concentraciones terapéuticas. A concentraciones terapéuticas, entacapona no desplaza otras sustancias ampliamente unidas (p.ej. warfarina, ácido salicílico, fenilbutazona o diazepam), ni es desplazada de forma significativa por ninguna de estas sustancias a concentraciones terapéuticas o más elevadas.

#### *Biotransformación*

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

Los datos de estudios *in vitro* en los que se utilizaron preparaciones microsomales de hígado humano indican que entacapona inhibe al citocromo P450 2C9 ( $CI_{50} \sim 4 \mu M$ ). Entacapona presenta poca o ninguna inhibición en otros tipos de isoenzimas del P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A y CYP2C19) (ver sección 4.5).

#### *Eliminación*

La eliminación de entacapona se produce principalmente por vías metabólicas no renales. Se estima que el 80–90% de la dosis se excreta en heces, aunque esto no se ha confirmado en humanos. Aproximadamente el 10–20% se excreta en orina. En orina, sólo se encuentran trazas de entacapona inalterada. La mayor parte (95%) del producto excretado en orina se conjuga con el ácido glucurónico. De los metabolitos hallados en orina, sólo un 1% aproximadamente se ha formado por oxidación.

#### Características en pacientes

Las propiedades farmacocinéticas de entacapona son similares en los adultos jóvenes y en los de edad avanzada. El metabolismo del fármaco se reduce en pacientes con insuficiencia hepática ligera a moderada (Child-Pugh Clase A y B), lo cual conduce a un aumento de la concentración plasmática de entacapona tanto en la fase de absorción como en la de eliminación (ver sección 4.3). La insuficiencia renal no afecta la farmacocinética de entacapona. Sin embargo, puede considerarse la ampliación del intervalo de dosificación en pacientes en diálisis.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En estudios de toxicidad de dosis repetidas se observó anemia, probablemente debida a las propiedades quelantes del hierro de entacapona. Respecto a la toxicidad en la reproducción, se observó una disminución del peso fetal y un ligero retraso del desarrollo óseo en conejos a niveles de exposición sistémicos dentro del rango terapéutico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina  
Croscarmelosa sódica  
Povidona  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento

Poli(alcohol vinílico), parcialmente hidrolizado  
Talco  
Macrogol  
Lecitina de soja

Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Dióxido de titanio (E171)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Período de validez**

3 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos blancos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre blanco resistente a la apertura de polipropileno (PP) que contienen 30, 60, 100 ó 175 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/708/001-004

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización 18/agosto/2011  
Fecha de la última renovación 8/abril/2016

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CARTÓN Y ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Entacapone Orion 200 mg comprimidos recubiertos con película entacapona

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 200 mg de entacapona,

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Lecitina de soja.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

*Caja*

30 comprimidos recubiertos con película  
60 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película  
175 comprimidos recubiertos con película

*Frasco*

30 comprimidos  
60 comprimidos  
100 comprimidos  
175 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN****10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN****Caja**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

**Frasco**

Orion Corporation

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/708/001	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/11/708/002	60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/11/708/003	100 comprimidos recubiertos con película
EU/1/11/708/004	175 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

entacapone orion 200 mg [únicamente en la caja]

## **17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único. [únicamente en la caja]

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

[únicamente en la caja]

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **Entacapone Orion 200 mg comprimidos recubiertos con película**

Entacapona

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismo síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Entacapone Orion y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Entacapone Orion
3. Cómo tomar Entacapone Orion
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Entacapone Orion
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es -Entacapone Orion y para qué se utiliza**

Los comprimidos de Entacapone Orion contienen entacapona y se usan junto con levodopa para tratar la enfermedad de Parkinson. Entacapone Orion ayuda a la levodopa en el alivio de los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Entacapone Orion no tiene efecto para el alivio de los síntomas de la enfermedad de Parkinson a no ser que se administre con levodopa.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Entacapone Orion**

##### **No tome Entacapone Orion:**

- si es alérgico a entacapona, al cacahuete o a la soja o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si tiene un tumor de la glándula suprarrenal (conocido como feocromocitoma, esto puede aumentar el riesgo de hipertensión grave);
- si está tomando ciertos antidepresivos (pregunte a su médico o farmacéutico si su medicamento antidepresivo puede tomarse junto con Entacapone Orion);
- si padece una enfermedad del hígado;
- si ha sufrido alguna vez una reacción rara a fármacos antipsicóticos llamada Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM). Ver sección 4 “Posibles efectos adversos” para las características de SNM;
- si ha sufrido alguna vez un trastorno muscular raro llamado rabdomiolisis no causado por traumatismo.

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Entacapone Orion:

- si alguna vez ha tenido un ataque del corazón o cualquier otra enfermedad del corazón;
- si está tomando algún medicamento que pueda causar vértigo o mareo (descenso de la presión sanguínea) al levantarse de una silla o de la cama;
- si experimenta diarrea prolongada. Consulte con su médico ya que puede ser un signo de inflamación del colon;

- si experimenta diarrea, se recomienda controlar el peso para evitar una pérdida excesiva del mismo;
- si experimenta pérdida creciente de apetito, debilidad, agotamiento y pérdida de peso en un período relativamente corto de tiempo, se debe considerar una evaluación médica general incluyendo la función hepática.

Informe a su médico si usted o su familia/cuidador nota que está desarrollando deseos o propensión a comportarse de una manera inusual en usted o que no puede resistir el impulso, la determinación o la tentación de realizar ciertas actividades que pueden causarle daño a usted o a los demás. Estos comportamientos se denominan trastornos del control de impulsos y puede incluir adicción al juego, comida o gastos excesivos, y un impulso sexual anormalmente elevado o preocupación por el aumento de pensamientos o sensaciones sexuales. Su médico puede necesitar revisar su tratamiento.

Como Entacapone Orion debe tomarse conjuntamente con otros medicamentos que contienen levodopa, lea también detenidamente el prospecto de estos medicamentos.

Puede ser necesario ajustar las dosis de otros medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson cuando empiece a tomar Entacapone Orion. Siga las instrucciones tal y como le ha indicado su médico.

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) es una reacción grave pero rara a ciertos medicamentos, y puede aparecer especialmente cuando se interrumpe bruscamente o se reduce de forma brusca el tratamiento con Entacapone Orion y otros medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson. Para las características de SNM ver la sección 4 “Posibles efectos adversos”. Su médico puede aconsejarle la interrupción progresiva del tratamiento con Entacapone Orion y otros medicamentos para la enfermedad de Parkinson.

El uso de Entacapone Orion junto con levodopa puede causar somnolencia y puede provocar que se quede dormido de repente. Si esto le sucede, no debe conducir ni manejar herramientas o maquinaria (ver sección “Conducción y uso de máquinas”).

### **Otros medicamentos y Entacapone Orion**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. En particular, informe a su médico si está utilizando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa, apomorfina;
- antidepresivos: desipramina, maprotilina, venlafaxina y paroxetina;
- warfarina utilizada para diluir la sangre;
- suplementos de hierro. Entacapone Orion puede dificultar la digestión del hierro. Por lo tanto, no tome Entacapone Orion y suplementos de hierro al mismo tiempo. Tras tomar uno de ellos, espere al menos 2 ó 3 horas antes de tomar el otro.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

No tome Entacapone Orion durante el embarazo o si está dando el pecho a su bebé.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene la intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Si se toma Entacapone Orion junto con levodopa puede disminuir la presión sanguínea, lo que puede hacerle sentirse mareado o con vértigo. Tenga precaución cuando conduzca o maneje herramientas o máquinas.

Además, si se toma Entacapone Orion junto con levodopa puede producirle mucho sueño, o hacer que se quede dormido de repente.

No conduzca o maneje máquinas si experimenta estos efectos adversos.

### **Entacapone Orion contiene lecitina de soja**

Entacapone Orion contiene lecitina de soja. Si es alérgico al cacahuete o a la soja, no tome este medicamento.

## **3. Cómo tomar Entacapone Orion**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Entacapone Orion se toma junto con medicamentos que contienen levodopa (ya sean preparados de levodopa/carbidopa o preparados de levodopa/benserazida.) También puede utilizar otros medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson al mismo tiempo.

La dosis recomendada de Entacapone Orion es de un comprimido de 200 mg con cada dosis de levodopa. La dosis máxima recomendada es de 10 comprimidos por día, es decir, 2.000 mg de Entacapone Orion.

Si está sometido a diálisis por insuficiencia renal, su médico le puede indicar que aumente el tiempo entre las dosis.

Para abrir el frasco por primera vez: Abra el cierre, y después presione el sello con su pulgar hasta que se rompa. Ver figura 1.



### **Uso en niños y adolescentes**

La experiencia de Entacapone Orion en niños menores de 18 años es limitada. Por lo tanto, no se puede recomendar el uso de Entacapone Orion en niños o adolescentes.

### **Si toma más Entacapone Orion del que debe**

En caso de sobredosis, consulte con su médico, farmacéutico o acuda al hospital más próximo inmediatamente.

### **Si olvidó tomar Entacapone Orion**

Si olvida tomar el comprimido de Entacapone Orion con su dosis de levodopa, deberá continuar el tratamiento tomando el siguiente comprimido de Entacapone Orion con la siguiente dosis de levodopa.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Entacapone Orion**

No interrumpa el tratamiento con Entacapone Orion a menos que su médico se lo indique.

Cuando se interrumpa, es posible que su médico necesite reajustar la dosis de los otros medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson. La interrupción brusca del tratamiento con Entacapone Orion y otros medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson, puede ocasionar efectos adversos no deseados. Ver sección 2 “Advertencias y precauciones”.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos causados por Entacapone Orion son, en general, leves o moderados.

Estos efectos adversos se deben frecuentemente al aumento de los efectos causados por el tratamiento con levodopa y son más frecuentes al inicio del tratamiento. Si experimenta estos efectos al principio del tratamiento con Entacapone Orion debe ponerse en contacto con su médico, quien puede decidir ajustar la dosis de levodopa.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Movimientos incontrolables con dificultad para realizar movimientos voluntarios (discinesias);
- sentirse mareado (náuseas);
- coloración marrón rojiza de la orina inocua.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Movimientos excesivos (hipercinesias), empeoramiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, calambres musculares prolongados (disonía);
- estar mareado (vómitos), diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, sequedad de boca;
- mareo, cansancio, aumento de la sudoración, caída;
- alucinaciones (ver, oír, sentir, oler cosas que no son reales), insomnio, sueños intensos, confusión;
- eventos relacionados con enfermedades arteriales o del corazón (p. ej. dolor en el pecho).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Ataque al corazón.

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Erupciones;
- resultados alterados de las pruebas de función hepática.

Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Agitación;
- disminución del apetito, pérdida de peso;
- urticaria.

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Inflamación del colon (colitis), inflamación del hígado (hepatitis) con amarillamiento de la piel y la parte blanca de los ojos;
- decoloración de la piel, pelo, barba y uñas.

Cuando Entacapone Orion se administra a dosis más altas:

A dosis de 1.400 a 2.000 mg al día son más frecuentes los siguientes efectos adversos:

- Movimientos incontrolables;
- náuseas;
- dolor abdominal.

Otros efectos adversos importantes que puede aparecer:

- Entacapone Orion administrado con levodopa raramente puede producirle mucho sueño durante el día, o hacer que se quede dormido de repente;
- El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) es una reacción rara grave a los medicamentos usados en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso. Se caracterizados por rigidez, tics, temblores, agitación, confusión, coma, aumento de la temperatura corporal, taquicardia y presión sanguínea inestable;

- una alteración muscular rara grave (rabdomiolisis) que causa dolor, sensibilidad anormal al tacto o presión y debilidad de los músculos, y que puede derivar a problemas de riñón.

Usted puede experimentar los siguientes efectos adversos:

- Incapacidad de resistir el impulso de realizar una acción que podría resultar perjudicial, y que podría incluir:
  - un fuerte impulso de jugar excesivamente a pesar de las consecuencias graves personales como familiares;
  - un incremento o alteración del interés sexual y un comportamiento preocupante para usted o para los demás, como por ejemplo, una tendencia sexual aumentada;
  - compras o gastos excesivos e incontrolados;
  - comida excesiva (comer grandes cantidades de comida en periodos de tiempo cortos) o comida compulsiva (comer más comida de la habitual y más de lo que es necesario para satisfacer el apetito).

Informe a su médico si presenta alguno de estos comportamientos: ellos discutirán la manera de manejar o reducir estos síntomas.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Entacapone Orion**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del frasco. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases o de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Entacapone Orion**

- El principio activo es entacapona. Cada comprimido contiene 200 mg de entacapona.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, povidona y estearato de magnesio.
- La película de recubrimiento contiene poli(alcohol vinílico), parcialmente hidrolizado, talco, macrogol, lecitina de soja, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) y dióxido de titanio (E171).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Entacapone Orion 200 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos naranja-pardos, ovalados con la palabra “COMT” grabada en una de las caras. Están acondicionados en frascos.

Hay cuatro tamaños diferentes (frascos con 30, 60,100 ó 175 comprimidos). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**Belgique/België/Belgien**

Orion Corporation  
Tél./Tel: +358 10 4261

**Lietuva**

UAB Orion Pharma  
Tel: +370 5 276 9499

**България**

Orion Corporation  
Тел.: +358 10 4261

**Luxembourg/Luxemburg**

Orion Corporation  
Tél./Tel: +358 10 4261

**Česká republika**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Magyarország**

Orion Corporation  
Tel.: +358 10 4261

**Danmark**

Orion Pharma A/S  
Tlf: +45 8614 0000

**Malta**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Deutschland**

Orion Pharma GmbH  
Tel: +49 40 899 689-0

**Nederland**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Eesti**

Orion Pharma Eesti OÜ  
Tel: +372 6 616 863

**Norge**

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

**Ελλάδα**

ORION PHARMA HELLAS M.E.Π.E  
Τηλ: + 30 210 9803355

**Österreich**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**España**

Orion Corporation  
Tel.: +358 10 4261

**Polska**

Orion Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 8333177, 8321036

**France**

Orion Corporation  
Tél.: +358 10 4261

**Portugal**

Orionfin Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 924 9910/17

**Hrvatska**

Orion Corporation  
Tel.: +358 10 4261

**România**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Ireland**

Orion Pharma (Ireland) Ltd.  
c/o Allphar Services Ltd.  
Tel: +353 1 428 7777

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Κύπρος**

Orion Corporation  
Τηλ: +358 10 4261

**Latvija**

JSC Olainfarm  
Tel: +371 67013701

**Slovenija**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Slovenská republika**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

**Suomi/Finland**

Orion Corporation  
Puh./Tel: +358 10 4261

**Sverige**

Orion Pharma AB  
Tel: +46 8 623 6440

**United Kingdom**

Orion Pharma (UK) Ltd.  
Tel: +44 1635 520 300

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>