ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comtess 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de entacapona.

Excipientes com efeito conhecido
Cada comprimido revestido por película contém 0,53 mg de lecitina de soja e 7,9 mg de sódio como componente dos excipientes.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimido revestido por película, de cor laranja-acastanhada, oval e biconvexo com "COMT" gravado num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A entacapona está indicada como um adjuvante de preparações convencionais de levodopa/benserazida ou levodopa/carbidopa, para utilização em doentes adultos com doença de Parkinson e flutuações motoras de fim-de-dose cuja estabilização não é possível com aquelas combinações.

4.2 Posologia e modo de administração

A entacapona deve apenas ser utilizada em combinação com levodopa/benserazida ou levodopa/carbidopa. A informação de prescrição para estas preparações de levodopa é aplicável à sua utilização concomitante com entacapona.

Posologia

Administra-se um comprimido de 200 mg com cada dose de levodopa/inibidor da dopa descarboxilase. A dose máxima recomendada é 200 mg dez vezes por dia, i.e. 2.000 mg de entacapona.

A entacapona potencia os efeitos da levodopa. Assim, para reduzir as reações adversas dopaminérgicas relacionadas com a levodopa, por ex. discinésias, náuseas, vómitos e alucinações, é frequentemente necessário ajustar a posologia da levodopa durante os primeiros dias ou semanas após o início do tratamento com entacapona. A dose diária de levodopa pode ser reduzida em cerca de 10–30% aumentando os intervalos entre as administrações e/ou reduzindo a quantidade de levodopa por dose, de acordo com a situação clínica do doente.

Se o tratamento com entacapona for interrompido, é necessário ajustar a posologia de outros medicamentos antiparkinsónicos, especialmente da levodopa, para alcançar um nível suficiente de controlo dos sintomas parkinsónicos.

A entacapona aumenta a biodisponibilidade da levodopa de preparações convencionais de levodopa/benserazida ligeiramente mais (5–10%) do que a de preparações convencionais de levodopa/carbidopa. Assim, os doentes que estão a tomar preparações convencionais de levodopa/benserazida poderão necessitar de uma redução maior da dose de levodopa quando se inicia o tratamento com entacapona.

Disfunção renal
A insuficiência renal não afeta a farmacocinética da entacapona e não há necessidade de ajuste da dose. No entanto, para doentes submetidos a diálise, poderá ser considerado um intervalo maior entre as administrações (ver secção 5.2).

Disfunção hepática
Ver secção 4.3.

Idosos
Não é necessário um ajustamento da posologia da entacapona para idosos.

População pediátrica
A segurança e eficácia de Comtess em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração
A entacapona é administrada por via oral e simultaneamente com cada dose de levodopa/carbidopa ou de levodopa/benserazida.

A entacapona pode ser administrada com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou ao amendoim ou à soja ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Disfunção hepática.
- Feocromocitoma.
- Utilização concomitante de entacapona e inibidores não-seletivos da monoamino oxidase (MAO-A e MAO-B) (p. ex. fenelzina, tranilcipromina).
- Utilização concomitante de um inibidor seletivo da MAO-A mais um inibidor seletivo da MAO-B e entacapona (ver secção 4.5).
- Uma história anterior de síndrome maligna dos neurolépticos (SMN) e/ou rabdomiólise não traumática.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tem sido raramente notificada em doentes com doença de Parkinson, rabdomiólise secundária a discinésias graves ou síndrome maligna dos neurolépticos (SMN).

A SMN, incluindo rabdomiólise e hipertermia, caracteriza-se por sintomas motores (rigidez, mioclonia, tremor), alterações do estado mental (p. ex. agitação, confusão, coma), hipertermia, disfunção autónoma (taquicardia, pressão arterial lábil) e elevação da creatinina fosfoquinase sérica. Em casos individuais, podem ser evidentes apenas alguns destes sintomas e/ou resultados.

Não tem sido notificado nem SMN nem rabdomiólise em associação ao tratamento com entacapona em ensaios controlados nos quais a entacapona foi subitamente retirada. Desde a introdução no mercado, foram notificados casos isolados de SMN, especialmente após redução abrupta ou suspensão do tratamento com entacapona e com outros medicamentos dopaminérgicos concomitantes. Quando for necessário, a interrupção do tratamento com entacapona e com outros medicamentos

dopaminérgicos deve ser efetuada lentamente e, se apesar da interrupção lenta da entacapona ocorrerem sinais e/ou sintomas, poderá ser necessário um aumento na posologia da levodopa.

A terapêutica com entacapona deve ser administrada com precaução a doentes com doença cardíaca isquémica.

Devido ao seu mecanismo de ação, a entacapona pode interferir com o metabolismo de medicamentos que contêm um grupo catecol e potenciar a sua ação. Assim, a entacapona deve ser cuidadosamente administrada a doentes tratados com medicamentos metabolizados pela catecol-O-metiltransferase (COMT), p. ex. rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa e apomorfina (ver também secção 4.5).

A entacapona é sempre administrada como um adjuvante do tratamento com levodopa. Assim, as precauções aplicáveis ao tratamento com levodopa devem também ser tidas em conta para o tratamento com entacapona. A entacapona aumenta a biodisponibilidade da levodopa de preparações convencionais de levodopa/benserazida mais 5-10% do que a de preparações convencionais de levodopa/carbidopa. Em consequência, as reações adversas dopaminérgicas poderão ser mais frequentes quando se adiciona entacapona ao tratamento com levodopa/benserazida (ver também secção 4.8). Para reduzir as reações adversas dopaminérgicas relacionadas com a levodopa é frequentemente necessário ajustar a posologia da levodopa durante os primeiros dias ou semanas após o início do tratamento com entacapona, de acordo com a situação clínica do doente (ver secções 4.2 e 4.8).

A entacapona pode agravar a hipotensão ortostática induzida pela levodopa. A entacapona deve ser cuidadosamente administrada aos doentes que estão a tomar outros medicamentos que possam provocar hipotensão ortostática.

Em estudos clínicos, as reações adversas dopaminérgicas, p. ex. discinésias, foram mais comuns em doentes que receberam entacapona e agonistas da dopamina (tais como a bromocriptina), selegilina ou amantidina, em comparação com aqueles que receberam placebo com esta combinação. As doses de outros medicamentos antiparkinsónicos poderão necessitar de ser ajustadas quando se inicia o tratamento com entacapona.

A entacapona, em associação com a levodopa, foi associada a sonolência e episódios de adormecimento súbito em doentes com doença de Parkinson. Como tal, deve ser tida precaução ao conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.7).

Recomenda-se a monitorização do peso de doentes que sofram de diarreia, de forma a evitar uma potencial diminuição excessiva de peso. Diarreia prolongada ou persistente com início durante a utilização de entacapona pode ser um sinal de colite. Em caso de diarreia prolongada ou persistente, o medicamento deve ser descontinuado e considerada terapêutica médica adequada e exames complementares de diagnóstico.

Os doentes devem ser monitorizados regularmente quanto ao desenvolvimento de distúrbios do controlo de impulsos. Os doentes e cuidadores devem ser advertidos de que podem ocorrer sintomas comportamentais de distúrbios do controlo de impulsos, incluindo jogo patológico, aumento da líbido, hipersexualidade, gastos ou compras compulsivas, ingestão excessiva e compulsiva de comida, em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos dopaminérgicos, tais como Comtess em associação com levodopa. Recomenda-se a revisão do tratamento se se desenvolverem tais sintomas.

Deverá ser considerada uma avaliação médica geral, incluindo a função hepática, em doentes que sofram de anorexia progressiva, astenia e perda de peso num relativo curto espaço de tempo.

Comtess contém lecitina de soja. Os doentes com hipersensibilidade ao amendoim ou à soja, não devem utilizar este medicamento.

Este medicamento contém 7,9 mg de sódio por comprimido. A dose diária máxima recomendada (10 comprimidos) contém 79 mg de sódio, equivalente a 4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

No esquema de tratamento recomendado não foi notificada qualquer interação da entacapona com a carbidopa. A interação farmacocinética com a benserazida não foi estudada.

Em estudos de dose única em voluntários saudáveis não foram notificadas quaisquer interações entre a entacapona e a imipramina ou entre a entacapona e a moclobemida. Da mesma forma, também não foram notificadas quaisquer interações entre a entacapona e a selegilina em estudos de dose repetida, em doentes parkinsónicos. Contudo, a experiência da utilização clínica de entacapona com vários medicamentos, incluindo inibidores da MAO-A, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de noradrenalina tais como desipramina, maprotilina e venlafaxina e medicamentos que sejam metabolizados pela COMT (p. ex., compostos que contêm um grupo catecol: rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa, apomorfina e paroxetina) é ainda limitada. Deve-se ter precaução quando estes medicamentos são utilizados concomitantemente com a entacapona (ver também as secções 4.3 e 4.4).

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

A entacapona pode formar quelatos com o ferro no trato gastrointestinal. A entacapona e as preparações com ferro devem ser tomadas com um intervalo de, pelo menos, 2–3 horas (ver a secção 4.8).

A entacapona liga-se ao local de ligação II da albumina humana que também se liga a vários outros medicamentos, incluindo o diazepam e o ibuprofeno. Não foram realizados estudos de interação clínica com o diazepam e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides. De acordo com estudos in vitro, não se prevê deslocação significativa com concentrações terapêuticas de medicamentos.

Devido à sua afinidade in vitro para o citocromo P450 2C9 (ver secção 5.2), a entacapona pode potencialmente interferir com medicamentos com metabolismo dependente desta isoenzima, tais como a S-varfarina. No entanto, num estudo de interação em voluntários saudáveis, a entacapona não alterou os níveis plasmáticos da S-varfarina, enquanto que os valores de AUC para a R-varfarina aumentaram em média 18% [IC90 11-26%]. Os valores INR aumentaram em média 13% [IC90 6-19%]. Assim, recomenda-se a monitorização dos valores INR quando se inicia o tratamento com entacapona em doentes a receber varfarina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Não foram notificados efeitos teratogénicos ou fetotóxicos primários evidentes nos estudos realizados em animais, nos quais os níveis de exposição à entacapona foram acentuadamente superiores aos níveis de exposição terapêutica. Como não há experiência em mulheres grávidas, a entacapona não deverá ser utilizada durante a gravidez.

Amamentação
Em estudos realizados em animais, a entacapona foi excretada no leite. A segurança da utilização de entacapona em crianças não é conhecida. As mulheres não devem amamentar durante o tratamento com entacapona.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Comtess em associação com a levodopa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. A entacapona pode, juntamente com a levodopa, provocar tonturas e ortostatismo sintomático. Por este motivo, deve-se ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

Os doentes tratados com entacapona em associação com levodopa e que apresentem sonolência e/ou episódios de adormecimento súbito devem ser instruídos no sentido de evitarem conduzir ou efetuar atividades para as quais uma redução da vigília possa colocá-los a eles ou a outros, em risco de danos graves ou morte (p. ex. utilizar máquinas), até que esses episódios recorrentes se resolvam (ver também secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas mais frequentes provocadas pela entacapona estão relacionadas com o aumento da atividade dopaminérgica e ocorrem mais frequentemente no início do tratamento. A redução da dosagem da levodopa diminui a gravidade e frequência destas reações. A outra classe principal de reações adversas são os sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vómitos, dor abdominal, obstipação e diarreia. A entacapona pode alterar a cor da urina para castanho-avermelhado, mas este fenómeno é inofensivo.

Habitualmente, as reações adversas provocadas pela entacapona são ligeiras a moderadas. Em ensaios clínicos, as reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção do tratamento com entacapona foram sintomas gastrointestinais (p. ex. diarreia, 2,5%) e aumento das reações adversas dopaminérgicas da levodopa (p. ex. discinésias, 1,7%).

Foram notificadas discinésias (27%), náuseas (11%), diarreia (8%), dor abdominal (7%) e boca seca (4,2%) com uma frequência mais significativa com a entacapona do que com o placebo no conjunto de dados de ensaios clínicos envolvendo 406 doentes a receber o medicamento e 296 doentes a receber o placebo.

Algumas das reações adversas, tais como discinésia, náuseas e dores abdominais poderão ser mais comuns com as doses mais elevadas (1.400 a 2.000 mg por dia) do que com as doses mais baixas de entacapona.

Resumo tabelado das reações adversas
As reações adversas, apresentadas na Tabela 1, foram reunidas tanto de ensaios clínicos com entacapona como desde a introdução da entacapona no mercado.

Tabela 1. Reações adversas do fármaco*

Perturbações do foro psiquiátrico		
	Frequentes:	Insónia, alucinações, confusão, paroníria
	Muito raros:	Agitação
Doenças do sistema nervoso		
	Muito frequentes:	Discinésia
	Frequentes:	Agravamento do Parkinsonismo, tonturas, distonia, hipercinésia
Cardiopatias**		
	Frequentes:	Acontecimentos cardíacos isquémicos, para além de enfarte do miocárdio (por ex.: angina pectoris)
	Pouco frequentes:	Enfarte do miocárdio
Doenças gastrointestinais		
	Muito frequentes:	Náuseas
	Frequentes:	Diarreia, dor abdominal, secura da boca, obstipação, vómitos
	Muito raros:	Anorexia
	Desconhecido:	Colite

Afeções hepatobiliares		
	Raros:	Testes de função hepática anormais
	Desconhecido:	Hepatite essencialmente com características colestáticas (ver secção 4.4)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
	Raros:	Erupções cutâneas eritematosas ou maculopapulares
	Muito raros:	Urticária
	Desconhecido:	Descoloração da pele, cabelo, barba e unhas
Doenças renais e urinárias		
	Muito frequentes:	Descoloração da urina
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
	Frequentes:	Fadiga, aumento da transpiração, queda
	Muito raros:	Diminuição de peso

* As reações adversas estão classificadas sob designações de frequência, com as mais frequentes primeiro, usando a seguinte convenção: Muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); raros (≥1/10.000, <1/1.000); muito raros (<1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis, uma vez que não se pode derivar nenhuma estimativa válida de ensaios clínicos ou estudos epidemiológicos).

** As taxas de incidência de enfarte do miocárdio e outros eventos isquémicos cardíacos (0,43% e 1,54%, respetivamente) derivam de uma análise de 13 estudos em dupla ocultação envolvendo 2.082 doentes com flutuações motoras de final-de-dose a receber entacapona.

Descrição de reações adversas selecionadas
A entacapona, em associação com a levodopa, foi associada a casos isolados de sonolência diurna excessiva e episódios de adormecimento súbito.

Distúrbios do controlo de impulsos: Jogo patológico, aumento da líbido, hipersexualidade, gastos ou compras compulsivas, ingestão excessiva e compulsiva de comida podem ocorrer em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos dopaminérgicos tais como Comtess em associação com levodopa (ver secção 4.4).

Foram notificados casos isolados de SMN após redução abrupta ou suspensão do tratamento com entacapona e com outros tratamentos dopaminérgicos.

Foram notificados casos isolados de rabdomiólise.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Os dados de pós-comercialização incluem casos isolados de sobredosagem nos quais a dose diária mais elevada de entacapona notificada foi de 16.000 mg. Os sintomas e os sinais agudos nestes casos de sobredosagem incluíram confusão, diminuição da atividade, sonolência, hipotonia, descoloração da pele e urticária. O tratamento da sobredosagem aguda é sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes dopaminérgicos, código ATC: N04BX02.

A entacapona pertence a uma nova classe terapêutica, os inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT). É um inibidor da COMT reversível, específico e de atuação principalmente periférica, concebido para administração concomitante com preparações de levodopa. A entacapona diminui a perda metabólica de levodopa para 3-O-metildopa (3-OMD) através da inibição da enzima COMT. Isto conduz a uma AUC de levodopa mais elevada. A quantidade de levodopa disponível no cérebro é aumentada. A entacapona prolonga assim a resposta clínica à levodopa.

A entacapona inibe a enzima COMT principalmente nos tecidos periféricos. A inibição da COMT nos glóbulos vermelhos acompanha as concentrações plasmáticas de entacapona, indicando assim claramente a natureza reversível da inibição da COMT.

Estudos Clínicos
Em dois estudos de fase III sob dupla ocultação, num total de 376 doentes com doença de Parkinson e flutuações motoras de fim-de-dose, foram administrados entacapona ou placebo com cada dose de levodopa/inibidor da dopa descarboxilase. Os resultados são apresentados na tabela 2. No estudo I, o tempo ON diário (horas) foi medido a partir dos diários dos doentes e no estudo II, foi medida a proporção de tempo ON diário.

Tabela 2. Tempo ON diário (Média ± D.P.)

Estudo I: Tempo ON diário (h)			
	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%) $IC_{95\%}$ 45 min., 1 h 56 min.
Estudo II: proporção de tempo 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±16,80	4,5% (0 h 35 min.) $IC_{95\%}$ 0,93%; 7,97%

Ocorreram diminuições correspondentes do tempo OFF.

No estudo I a alteração percentual em relação ao nível basal do tempo OFF foi –24% no grupo da entacapona e 0% no grupo do placebo. Os valores correspondentes no estudo II foram –18% e –5%.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais da substância ativa
Absorção
Existem grandes variações intra- e interindividuais na absorção da entacapona.

O pico da concentração plasmática (Cmáx) é habitualmente alcançado cerca de uma hora depois da ingestão de um comprimido de 200 mg de entacapona. A substância é sujeita a extenso metabolismo de primeira passagem. A biodisponibilidade da entacapona é cerca de 35% após uma dose oral. Os alimentos não afetam a absorção da entacapona de forma significativa.

Distribuição
Após absorção a partir do trato gastrointestinal, a entacapona é rapidamente distribuída aos tecidos periféricos com um volume de distribuição de 20 litros no estado estacionário (Vdss). Aproximadamente 92% da dose é eliminada durante a fase β com uma semivida de eliminação curta de 30 minutos. A depuração total da entacapona é 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 2,0% no intervalo de concentrações terapêuticas. Com concentrações terapêuticas, a entacapona não desloca outras substâncias extensivamente ligadas (p. ex. varfarina, ácido salicílico, fenilbutazona ou diazepam), nem é deslocado de forma significativa por nenhuma destas substâncias com concentrações terapêuticas ou mais elevadas.

Biotransformação
Uma pequena quantidade de entacapona, o isómero(E), é convertido no seu isómero(Z). O isómero(E) contribui para 95% da AUC da entacapona. O isómero(Z) e vestígios de outros metabolitos contribuem com os restantes 5%.

Resultados de estudos in vitro usando preparações de microssomas hepáticos humanos indicam que a entacapona inibe o citocromo P450 2C9 (IC50 ~4μM). A entacapona mostrou pouca ou nenhuma inibição de outros tipos de isoenzimas P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A e CYP2C19) (ver secção 4.5).

Eliminação
A eliminação da entacapona ocorre principalmente por vias metabólicas não renais. Estima-se que 80–90% da dose é excretado nas fezes, embora isto não tenha sido confirmado no ser humano. Aproximadamente 10–20% são excretados na urina. Na urina são apenas encontrados vestígios de entacapona inalterada. A maior parte (95%) do produto excretado na urina está conjugado com o ácido glucurónico. Dos metabolitos encontrados na urina apenas cerca de 1% foram formados através de oxidação.

Características nos doentes
As propriedades farmacocinéticas da entacapona são semelhantes em pessoas jovens e nos idosos. O metabolismo do medicamento é retardado em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada (Child-Pugh Classe A e B), o que leva a um aumento da concentração plasmática de entacapona em ambas as fases de absorção e eliminação (ver secção 4.3). A insuficiência renal não afeta a farmacocinética da entacapona. Contudo, para doentes submetidos a diálise, poderá ser considerado um intervalo maior entre as administrações.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Nos estudos de toxicidade de dose repetida foi notificada anemia, muito provavelmente devido às propriedades quelantes de ferro da entacapona. Em relação à toxicidade reprodutiva, foi notificado diminuição do peso fetal e um ligeiro atraso no desenvolvimento ósseo em coelhos expostos sistemicamente a doses situadas no intervalo terapêutico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido
Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Povidona
Estearato de magnésio

Revestimento por película
Álcool polivinílico, parcialmente hidrolisado
Talco
Macrogol

Lecitina de soja
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Dióxido de titânio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) branco, com fecho inviolável de polipropileno (PP) branco, que contêm 30, 60, 100 ou 175 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlândia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/082/001-003
EU/1/98/082/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de setembro de 1998
Data da última renovação: 3 de setembro de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finlândia

Orion Corporation Orion Pharma
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlândia

O folheto informativo impresso tem de incluir o nome e a morada do fabricante responsável pela libertação do respetivo lote.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comtess 200 mg comprimidos revestidos por película
entacapona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de entacapona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja e sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cartonagem

30 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
175 comprimidos revestidos por película

Rótulo do frasco

30 comprimidos
60 comprimidos
100 comprimidos
175 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cartonagem

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlândia

Rótulo do frasco

Orion Corporation

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/082/001	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/98/082/002	60 comprimidos revestidos por película
EU/1/98/082/003	100 comprimidos revestidos por película
EU/1/98/082/005	175 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

comtess 200 mg [apenas cartonagem]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído. [apenas cartonagem]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

[apenas cartonagem]

PC {número}
SN {número}
<NN {número}>

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Comtess 200 mg comprimidos revestidos por película
entacapona

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Comtess e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Comtess
3. Como tomar Comtess
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Comtess
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Comtess e para que é utilizado

Os comprimidos de Comtess contêm entacapona e destinam-se a ser utilizados juntamente com a levodopa para tratar a doença de Parkinson. Comtess ajuda a levodopa no alívio dos sintomas da doença de Parkinson. Comtess não tem efeito no alívio dos sintomas da doença de Parkinson a não ser que seja tomado com a levodopa.

2. O que precisa de saber antes de tomar Comtess

Não tome Comtess
- se tem alergia à entacapona ou ao amendoim ou à soja ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tiver um tumor da glândula supra-renal (conhecido como feocromocitoma; este pode aumentar o risco de uma elevação da pressão sanguínea grave);
- se está a tomar certos antidepressivos (pergunte ao seu médico ou farmacêutico se o seu medicamento antidepressivo pode ser tomado juntamente com Comtess);
- se tiver doença do fígado;
- se alguma vez sofreu de uma reação rara aos medicamentos antipsicóticos chamada síndrome maligna dos neurolépticos (SMN). Ver secção 4 Efeitos indesejáveis possíveis para as características da SMN;
- se alguma vez sofreu de uma perturbação muscular rara chamada rabdomiólise que não tenha sido causada por um traumatismo.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Comtess:
- se alguma vez teve um ataque cardíaco ou qualquer outra doença do coração;
- se estiver a tomar um medicamento que possa causar tonturas ou atordoamento (diminuição da tensão arterial), quando se levanta de uma cadeira ou de uma cama;
- se tiver diarreia prolongada, consulte o seu médico pois tal pode ser um sinal de inflamação do cólon;

- se sofrer de diarreia, é recomendado que o seu peso seja vigiado de modo a evitar um potencial decréscimo acentuado de peso;
- se sofrer de perda de apetite aumentada, astenia, exaustão e perda de peso num curto período de tempo, deverá ser considerada a necessidade de uma avaliação médica geral, incluindo uma avaliação da função do seu fígado.

Informe o seu médico se você ou a sua família/cuidador notar que está a desenvolver anseios ou desejos de se comportar de formas que não são habituais para si ou se não conseguir resistir ao impulso, vontade ou tentação de efetuar algumas atividades que lhe possam causar danos a si ou a outros. Estes comportamentos são chamados distúrbios do controlo de impulsos e podem incluir vício de jogo, comer ou gastar em excesso, motivação sexual anormalmente elevada ou preocupação com o aumento de pensamentos ou sensações sexuais. O seu médico pode rever os seus tratamentos.

Como os comprimidos de Comtess serão tomados juntamente com outros medicamentos contendo levodopa, por favor leia também cuidadosamente os folhetos informativos destes medicamentos.

As doses de outros medicamentos para tratar a doença de Parkinson poderão necessitar de ser ajustadas quando iniciar o seu tratamento com Comtess. Siga as instruções que o seu médico lhe forneceu.

A Síndrome maligna dos neurolépticos (SMN) é uma reação grave mas rara a alguns medicamentos e pode ocorrer especialmente quando Comtess ou outros medicamentos para tratar a doença de Parkinson são abruptamente interrompidos ou a sua dose é reduzida. Para consultar as características da SMN, ver Secção 4 Efeitos indesejáveis possíveis. O seu médico poderá aconselhá-lo a interromper lentamente o tratamento com Comtess e outros medicamentos para tratar a doença de Parkinson.

Comtess, tomado com levodopa poderá causar-lhe sonolência e por vezes fazer com que adormeça repentinamente. Caso isto lhe suceda, não deverá conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas (ver "Condução de veículos e utilização de máquinas").

Outros medicamentos e Comtess
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Em particular, informe o se médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:
- rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa, apomorfina;
- antidepressivos incluindo desipramina, maprotilina, venlafaxina, paroxetina;
- varfarina, usada para diluir o sangue;
- suplementos de ferro. Comtess poderá dificultar a sua digestão do ferro. Por isso, não tome Comtess e suplementos de ferro ao mesmo tempo. Após tomar um deles, espere pelo menos 2 a 3 horas antes de tomar o outro.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Não utilize Comtess durante a gravidez ou se estiver a amamentar.
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Comtess, tomado juntamente com a levodopa pode baixar a sua pressão sanguínea, a qual pode fazer com que se sinta tonto ou com vertigens. Seja particularmente cuidadoso quando conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas.

Adicionalmente, Comtess, tomado com a levodopa, pode fazer com que se sinta muito sonolento, ou fazer com que de vez em quando adormeça subitamente.

Não conduza ou opere máquinas se sentir estes efeitos indesejáveis.

Comtess contém lecitina de soja e sódio
Comtess contém lecitina de soja. Se tem alergia ao amendoim ou à soja, não utilize este medicamento.

Este medicamento contém 7,9 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada comprimido. A dose diária máxima recomendada (10 comprimidos) contém 79 mg de sódio. Isto é equivalente a 4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como tomar Comtess

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

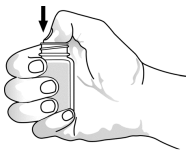
Comtess é tomado juntamente com medicamentos que contêm levodopa (quer preparações de levodopa/carbidopa quer preparações de levodopa/benserazida). Poderá também utilizar ao mesmo tempo outros medicamentos para tratar a doença de Parkinson.

A dose recomendada de Comtess é um comprimido de 200 mg com cada dose de levodopa. A dose máxima recomendada é 10 comprimidos por dia, isto é, 2.000 mg de Comtess.

Se estiver a ser submetido a diálise devido a insuficiência renal, o seu médico poderá dizer-lhe para aumentar o tempo entre as doses.

Para abrir o frasco pela primeira vez: abra a tampa e de seguida pressione o selo com o polegar até ele romper. Ver figura 1.

Figura 1



Utilização em crianças e adolescentes
A experiência com Comtess em doentes com menos de 18 anos é limitada. Portanto, a utilização de Comtess em crianças ou adolescentes não pode ser recomendada.

Se tomar mais Comtess do que deveria
No caso de sobredosagem, consulte o seu médico, farmacêutico ou o hospital mais próximo imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Comtess
Se se esquecer de tomar o comprimido de Comtess com a sua dose de levodopa, deverá continuar o tratamento tomando o próximo comprimido de Comtess com a sua próxima dose de levodopa.

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Comtess
Não pare de tomar Comtess, a não ser que o seu médico lhe dê instruções para tal.

Quando parar o tratamento, o seu médico poderá ter necessidade de reajustar a dosagem da sua restante medicação para tratar a doença de Parkinson. A paragem repentina de Comtess e de outros medicamentos para tratar a doença de Parkinson pode resultar em efeitos indesejáveis. Ver Secção 2 Advertências e precauções.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou

farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Normalmente, os efeitos indesejáveis causados pelo Comtess são ligeiros a moderados.

Alguns dos efeitos indesejáveis são frequentemente causados pelos efeitos aumentados da terapêutica com levodopa e são mais frequentes no início do tratamento. Se sentir tais efeitos no início do tratamento com Comtess, deve contactar o seu médico que poderá decidir ajustar a sua dosagem de levodopa.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
- Movimentos involuntários com dificuldade em efetuar movimentos voluntários (discinésias);
- má disposição (náuseas);
- alteração inofensiva da cor da urina para castanho-avermelhado.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- Movimentos excessivos (hipercinésias), agravamento dos sintomas da doença de Parkinson, cãibras musculares prolongadas (distonia);
- má disposição (vómitos), diarreia, dor abdominal, obstipação, secura da boca;
- tonturas, cansaço, aumento de transpiração, queda;
- alucinações (ver/ouvir/sentir/cheirar coisas que não estão realmente presentes), insónia, sonhos intensos e confusão;
- acontecimentos cardíacos ou arteriais (por ex: dor no peito).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- Ataque cardíaco.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
- Erupções cutâneas;
- resultados anormais dos testes da função hepática.

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
- Agitação;
- diminuição do apetite, perda de peso;
- urticária.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- Inflamação do cólon (colite), inflamação do fígado (hepatite) com amarelecimento da pele e da zona branca dos olhos;
- descoloração da pele, cabelo, barba e unhas.

Quando Comtess é administrado em doses elevadas:
Os seguintes efeitos indesejáveis são mais frequentes com doses de 1.400 a 2.000 mg por dia:
- Movimentos incontroláveis;
- náuseas;
- dor abdominal.

Outros efeitos indesejáveis importantes que podem ocorrer:
- Comtess tomado juntamente com a levodopa pode raramente fazê-lo sentir-se muito sonolento durante o dia e pode fazer com que adormeça subitamente;

- a Síndrome maligna dos neurolépticos (SMN) é uma reação rara grave a medicamentos usados para tratar doenças do sistema nervoso. É caracterizada por rigidez, contração dos músculos, tremores, agitação, confusão, coma, temperatura corporal elevada, aumento da frequência cardíaca e tensão arterial instável;

- uma doença muscular rara (rabdomiólise) que causa dor, sensibilidade e fraqueza muscular e que pode levar a problemas renais.

Pode sentir os seguintes efeitos indesejáveis:
- Incapacidade de resistir ao impulso de efetuar uma ação que possa ser prejudicial, o que pode incluir:
  - forte impulso para jogar em excesso apesar de consequências pessoais ou familiares graves;
  - interesse sexual alterado ou aumentado e comportamento de preocupação significativa para si ou para outros, por exemplo, aumento do impulso sexual;
  - compras ou gastos excessivos e incontroláveis;
  - comer sofregamente (comer grandes quantidades de comida num período de tempo curto) ou comer compulsivamente (comer mais comida do que o normal e mais do que seria necessário para satisfazer a sua fome).

  Informe o seu médico se apresentar algum destes comportamentos; ele discutirá formas de gerir ou reduzir os sintomas.

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Comtess

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Comtess
- A substância ativa é a entacapona. Cada comprimido contém 200 mg de entacapona.
- Os outros componentes do núcleo do comprimido são celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona e estearato de magnésio.
- A película de revestimento contém álcool polivinílico, talco, macrogol, lecitina de soja, óxido de ferro amarelo (E 172), óxido de ferro vermelho (E 172) e dióxido de titânio (E 171).

Qual o aspeto de Comtess e conteúdo da embalagem
Os comprimidos de Comtess 200 mg revestidos por película, são de cor laranja-acastanhada, ovais, com "COMT" gravado num dos lados. São acondicionados em frascos.

Existem quatro tamanhos de embalagem diferentes (frascos contendo 30, 60, 100 ou 175 comprimidos). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlândia

Fabricante
Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finlândia

Orion Corporation Orion Pharma
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlândia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queria contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Orion Corporation
Tél./Tel: +358 10 4261

България
Orion Corporation
Тел.: +358 10 4261

Česká republika
Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Danmark
Orion Pharma A/S
Tlf.: +45 8614 0000

Deutschland
Orion Pharma GmbH
Jürgen-Töpfer-Straße 46
22763 Hamburg
Tel: +49 40 899 689-0

Eesti
Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: +372 66 44 550

Lietuva
UAB Orion Pharma
Tel: +370 5 276 9499

Luxembourg/Luxemburg
Orion Corporation
Tél./Tel: +358 10 4261

Magyarország
Orion Corporation
Tel.: +358 10 4261

Malta
Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Nederland
Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

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

Ελλάδα
Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

España
Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

France
Orion Corporation
Tél.: +358 10 4261

Hrvatska
Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Ireland
Orion 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
Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Österreich
Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

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

Portugal
Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

România
Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Slovenija
Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Slovenská republika
Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Suomi/Finland
Orion Corporation
Puh./Tel: +358 10 4261

Sverige
Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.