

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Comtan 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'entacapone

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 1,82 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé brun-orangé, ovale, biconvexe, avec "Comtan" gravé sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'entacapone est indiqué comme adjuvant aux traitements standards par lévodopa/bensérazide ou lévodopa/carbidopa chez des patients adultes atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisés avec ces associations.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'entacapone doit être utilisé uniquement en association avec lévodopa/bensérazide ou lévodopa/carbidopa. Les informations concernant la prescription des médicaments à base de lévodopa sont applicables à leur utilisation conjointe avec l'entacapone.

Posologie

Prendre un comprimé de 200 mg avec chaque dose de lévodopa/inhibiteur de la dopa décarboxylase. La dose maximale recommandée est de 200 mg dix fois par jour, soit 2 000 mg d'entacapone

L'entacapone augmente les effets de la lévodopa. Aussi, pour réduire les réactions indésirables dopaminergiques de la lévodopa, comme les dyskinésies, les nausées, les vomissements et les hallucinations, il est souvent nécessaire d'ajuster la posologie de la lévodopa au cours des premiers jours ou des premières semaines de traitement par l'entacapone. En fonction de l'état clinique du patient, la dose quotidienne de lévodopa pourra être réduite d'environ 10 à 30 % en augmentant l'intervalle entre les prises et/ou en réduisant la quantité de lévodopa par prise.

Si le traitement par l'entacapone est arrêté, il est nécessaire d'ajuster la posologie des autres traitements antiparkinsoniens, particulièrement la lévodopa, afin d'obtenir un contrôle suffisant des symptômes parkinsoniens.

L'entacapone augmente légèrement plus (de 5 à 10 %) la biodisponibilité de la lévodopa à partir des préparations standard de lévodopa/bensérazide qu'avec des préparations standard de lévodopa/carbidopa. En conséquence, pour les patients traités par les préparations standard de lévodopa/bensérazide, une réduction plus importante de la dose de lévodopa pourra être nécessaire lors de l'instauration du traitement par l'entacapone.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'influence pas le profil pharmacocinétique de l'entacapone et il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie. Toutefois, une augmentation de l'intervalle entre les prises pourra être envisagée chez les patients dialysés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Voir rubrique 4.3.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de la posologie d'entacapone n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Comtan chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

L'entacapone est administré par voie orale simultanément avec chaque dose de lévodopa/carbidopa ou lévodopa/ bensérazide.

L'entacapone peut être pris avec ou sans aliments (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique.
- Phéochromocytome.
- Utilisation concomitante de l'entacapone et des inhibiteurs non sélectifs des monoamines oxydases (IMAO-A et IMAO-B) comme par exemple la phénelzine et la tranylcypromine.
- Utilisation concomitante de l'entacapone et d'une association d'IMAO-A sélectif et d'IMAO-B sélectif (voir rubrique 4.5).
- Antécédents de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) et/ou de rhabdomyolyse non traumatique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

De rares cas de rhabdomyolyse secondaire à des dyskinésies sévères ou à des syndromes malins des neuroleptiques (SMN) ont été observés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

Le SMN, incluant rhabdomyolyse et hyperthermie, se caractérise par des symptômes moteurs (rigidité, myoclonie, tremblements), des troubles psychiques (par exemple : agitation, confusion, coma), une hyperthermie, des troubles du système nerveux autonome (tachycardie, variation de la pression artérielle) et par des taux sériques élevés de créatine phosphokinase (CPK). Dans certains cas, seuls quelques-uns de ces symptômes et/ou observations peuvent apparaître.

Ni le SMN, ni la rhabdomyolyse n'ont été rapportés en association avec un traitement par l'entacapone dans les études contrôlées lors de l'interruption brutale du traitement. Depuis la mise sur le marché, des cas isolés de SMN ont été signalés, particulièrement suite à une diminution ou un arrêt brutal de l'entacapone et d'autres médicaments dopaminergiques associés. En cas de nécessité, l'interruption de l'entacapone et d'autres traitements dopaminergiques sera progressive et dans le cas où des signes et/ou des symptômes apparaissent malgré un arrêt progressif de l'entacapone, une augmentation de la dose de lévodopa pourra être nécessaire.

L'entacapone doit être administré avec précaution chez les patients atteints de cardiopathies ischémiques.

En raison de son mécanisme d'action, l'entacapone peut interférer avec le métabolisme de médicaments contenant un groupement catéchol et potentialiser leur action. L'entacapone devra donc être administré avec prudence chez les patients traités par des médicaments métabolisés par la catéchol-0-méthyl transférase (COMT), comme le rimitérole, l'isoprénaline, l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine, la dobutamine, l'alpha-méthyl dopa et l'apomorphine (voir également rubrique 4.5).

L'entacapone est toujours administré comme adjuvant à la lévodopa. En conséquence, les précautions d'emploi de la lévodopa doivent également être prises en considération lors du traitement par l'entacapone. L'entacapone augmente plus la biodisponibilité de la lévodopa à partir des préparations standard de lévodopa/bensérazide (de 5 à 10 % de plus) qu'à partir des préparations standard de lévodopa/carbidopa. En conséquence, les effets indésirables dopaminergiques peuvent être plus fréquents lorsque l'entacapone est associé au traitement à base de lévodopa/bensérazide (voir également la rubrique 4.8). Pour réduire les réactions indésirables dopaminergiques liés à la lévodopa, il est souvent nécessaire d'ajuster la posologie de la lévodopa durant les premiers jours ou les premières semaines suivant l'instauration du traitement par l'entacapone, en fonction de l'état clinique du patient (voir rubriques 4.2 et 4.8).

L'entacapone est susceptible d'aggraver l'hypotension orthostatique induite par la lévodopa. L'entacapone doit être donné avec précautions aux patients qui prennent d'autres médicaments pouvant entraîner une hypotension orthostatique.

Lors des études cliniques, les effets indésirables dopaminergiques, par ex. les dyskinésies, ont été plus fréquemment observés chez les patients qui recevaient l'association entacapone plus agonistes dopaminergiques (comme la bromocriptine), la sélégiline ou l'amantadine, que ceux qui recevaient l'association placebo plus agonistes dopaminergiques, la sélégiline ou l'amantadine. La posologie des autres médicaments antiparkinsoniens pourra donc nécessiter un ajustement lors de l'instauration du traitement par l'entacapone.

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été observés lors de la prise d'entacapone en association avec la lévodopa chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Une prudence particulière doit être recommandée en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines (voir également la rubrique 4.7).

Pour les patients présentant une diarrhée, un suivi du poids est recommandé afin d'éviter une perte de poids potentielle excessive. Une diarrhée prolongée ou persistante survenant lors de la prise d'entacapone peut être un signe de colite. En cas de diarrhée prolongée ou persistante, le médicament doit être arrêté et un traitement médical approprié ainsi que des investigations doivent être envisagés.

Les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les aidants doivent être informés sur le fait que des troubles du contrôle des impulsions incluant le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques tel que Comtan en association avec la lévodopa. Une révision du traitement est recommandée si de tels symptômes apparaissent.

Pour les patients présentant une anorexie progressive, une asthénie et une perte de poids sur une durée relativement courte, un examen médical général incluant une évaluation de la fonction hépatique doit être considéré.

Les comprimés de Comtan contiennent du saccharose. Par conséquent, ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction entre l'entacapone et la carbidopa n'a été observée dans la fourchette posologique recommandée. L'interaction pharmacocinétique avec la bensérazide n'a pas été étudiée.

Au cours d'études en dose unique réalisées chez des volontaires sains, aucune interaction n'a été observée entre l'entacapone et l'imipramine ou entre l'entacapone et le moclobémide. De même, aucune interaction n'a été constatée entre l'entacapone et la sélégiline au cours d'études à doses répétées réalisées chez des patients parkinsoniens. Cependant, l'expérience clinique est limitée pour l'utilisation de l'entacapone en association avec certains médicaments, comme les inhibiteurs de la MAO-A, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (comme la désipramine, la maprotiline et la venlafaxine) et les médicaments, qui sont métabolisés par la COMT (ex : substances contenant un groupement catéchol : rimitérol, isoprénaline, adrénaline, noradrénaline, dopamine, dobutamine, alpha-méthyl-dopa, apomorphine et paroxétine). Une association de ces médicaments à l'entacapone doit être réalisée avec prudence (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'entacapone peut être utilisé avec la sélégiline (un inhibiteur sélectif de la MAO-B), mais les doses quotidiennes de sélégiline ne doivent pas dépasser 10 mg.

L'entacapone peut former des chélates avec le fer au niveau du tractus gastro-intestinal. L'entacapone et les préparations à base de fer devront donc être administrés à au moins 2 à 3 heures d'intervalle (voir rubrique 4.8).

L'entacapone se lie au site II de liaison de l'albumine humaine, sur lequel se lie également un certain nombre d'autres médicaments, dont le diazépam et l'ibuprofène. Aucune étude d'interaction clinique avec le diazépam et les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'a été conduite. Selon les études *in vitro*, aucun déplacement significatif n'est attendu aux concentrations thérapeutiques de ces médicaments.

Du fait de son affinité *in vitro* au cytochrome P450 2C9 (voir rubrique 5.2), l'entacapone peut potentiellement interférer avec les médicaments dont le métabolisme est dépendant de cette isoenzyme, tels que la S-warfarine. Toutefois, dans une étude d'interactions médicamenteuses chez des volontaires sains, l'entacapone n'a pas modifié les taux plasmatiques de la S-warfarine, tandis que l'ASC de la R-warfarine a augmenté en moyenne de 18 % [CI₉₀ 11 % - 26 %]. Les valeurs d'INR ont augmenté en moyenne de 13 % [CI₉₀ 6 % - 19 %]. Ainsi, un contrôle de l'INR est recommandé quand un traitement par l'entacapone est instauré chez les patients sous warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucun effet tératogène évident ou d'effets foetotoxiques primaires n'ont été observés lors des études chez l'animal, au cours desquelles les doses de l'entacapone étaient notablement supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme. En l'absence de données concernant l'utilisation de l'entacapone chez la femme enceinte, l'entacapone ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Au cours des études chez l'animal, l'entacapone a été excrété dans le lait. La tolérance de l'entacapone chez les nouveau-nés est inconnue. Les femmes traitées par l'entacapone ne doivent pas allaiter.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comtan, en association à la lévodopa, peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'entacapone, associé à la lévodopa peut provoquer des vertiges et une hypotension orthostatique symptomatique. Par conséquent la prudence s'impose lors de la conduite de véhicules ou lors de l'utilisation de machines.

Les patients traités par l'entacapone en association avec la lévodopa, et présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple, l'utilisation de machines) jusqu'à la disparition de ces effets (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'entacapone sont liés à l'augmentation de l'activité dopaminergique et se produisent le plus souvent en début de traitement. La réduction de la posologie de la lévodopa permet de diminuer la sévérité et la fréquence de ces effets. Les autres effets indésirables les plus fréquents sont des symptômes gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la constipation et de la diarrhée. Les urines peuvent prendre une coloration brun-rouge sous l'effet de l'entacapone, mais c'est un phénomène bénin.

Habituellement, les effets indésirables liés à l'entacapone sont d'intensité légère à modérée. Lors des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents ayant imposé l'arrêt du traitement par l'entacapone ont été des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée 2,5 %, par exemple) ainsi que des effets indésirables liés à une augmentation de l'activité dopaminergique de la lévodopa (dyskinésies 1,7 % par exemple).

Selon les données rassemblées à partir d'études cliniques comprenant 406 patients traités par le médicament et 296 patients traités par placebo, les dyskinésies (27 %), les nausées (11 %), la diarrhée (8 %), les douleurs abdominales (7 %) et la sécheresse de la bouche (4,2 %) ont été rapportées significativement plus fréquemment avec l'entacapone qu'avec le placebo.

Certains effets indésirables tels que les dyskinésies, les nausées et les douleurs abdominales peuvent être plus fréquents lors de l'administration de doses élevées d'entacapone (1 400 à 2 000 mg par jour) que lors d'administration de doses plus faibles.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés dans le Tableau 1 ci-dessous, sont ceux recueillis lors des études cliniques menées avec l'entacapone et depuis sa mise sur le marché.

Tableau 1* Effets indésirables

Affections psychiatriques	
Fréquent :	Insomnies, hallucinations, confusion, rêves anormaux
Très rare :	Agitation
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Dyskinésies
Fréquent :	Aggravation du syndrome parkinsonien, vertiges, dystonie, hyperkinésie
Affections cardiaques**	
Fréquent :	Manifestations de cardiopathie ischémique autres que l'infarctus du myocarde (par exemple l'angor)
Peu fréquent :	Infarctus du myocarde
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Nausées
Fréquent :	Diarrhée, douleurs abdominales, sécheresse de la bouche, constipation, vomissements
Très rare :	Anorexie
Fréquence indéterminée :	Colite
Affections hépatobiliaires	
Rare :	Anomalies des tests de la fonction hépatique
Fréquence indéterminée :	Hépatite principalement de type cholestatique (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare :	Rash érythémateux ou maculopapuleux
Très rare :	Urticair
Fréquence indéterminée :	Décoloration de la peau, cheveux, barbe et ongles
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent :	Coloration anormale des urines
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent :	Fatigue, hypersudation, chute
Très rare :	Perte de poids

* Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles puisqu'aucune estimation valable ne peut se faire sur la base des études cliniques ou épidémiologiques).

** Les incidences des infarctus du myocarde et des autres manifestations de cardiopathie ischémique (0,43% et 1,54% respectivement) sont issues d'une analyse de 13 études en double-aveugle impliquant 2 082 patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose et recevant l'entacapone.

Description des effets indésirables sélectionnés

Des cas isolés de somnolence diurne excessive et d'accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés sous entacapone en association à la lévodopa.

Troubles du contrôle des impulsions : le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques tel que Comtan en association avec la lévodopa (voir rubrique 4.4).

Des cas isolés de SMN ont été signalés suite à une diminution ou un arrêt brutal de l'entacapone et d'autres traitements dopaminergiques.

Des cas isolés de rhabdomyolyse ont été signalés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des cas isolés de surdosage pour lesquels la dose quotidienne rapportée la plus élevée était de 16 000 mg ont été rapportés après la commercialisation. Dans ces cas, les symptômes et signes aigus de surdosage rapportés comprenaient confusion, diminution de l'activité, somnolence, hypotonie, décoloration de la peau et urticaire. Le traitement de l'intoxication aiguë est symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres agents dopaminergiques, code ATC : N04 BX 02.

L'entacapone appartient à une nouvelle classe thérapeutique, la classe des inhibiteurs de la catéchol O-méthyltransférase (COMT). C'est un inhibiteur spécifique et réversible de la COMT qui agit et principalement au niveau périphérique, et qui est destiné à être administré en association avec des médicaments contenant de la lévodopa. L'entacapone diminue la biotransformation de la lévodopa en 3-O-méthyl-dopa (3-OMD) par inhibition de l'enzyme COMT. Ceci conduit à une augmentation de l'ASC (Aire sous la Courbe) de la lévodopa. La quantité de lévodopa disponible au cerveau est augmentée. L'entacapone prolonge donc la réponse clinique à la lévodopa.

L'entacapone inhibe l'enzyme COMT principalement dans les tissus périphériques. L'inhibition de la COMT dans les hématies est proportionnelle à la concentration plasmatique de l'entacapone indiquant clairement que l'inhibition de la COMT est réversible.

Etudes cliniques

Dans deux études en double aveugle de phase III portant sur un total de 376 patients atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose l'entacapone ou un placebo ont été administrés avec chaque dose de lévodopa/inhibiteurs de la dopa décarboxylase. Les résultats figurent dans le tableau 2. Ont été mesurés dans l'étude I, la période ON quotidienne (en heures) à partir des carnets du patient et dans l'étude II, la proportion quotidienne de période ON.

Tableau 2 Période ON quotidienne (moyenne ± D.S.)

Etude I : Période ON quotidienne (h)			
	Entacapone (n=85)	Placebo (n=86)	Différence
Valeur initiale	9,3±2,2	9,2±2,5	
Semaines 8-24	10,7±2,2	9,4±2,6	1 h 20 min (8,3 %) IC _{95 %} 45 min, 1 h 56 min
Etude II : Proportion de période ON (%) quotidienne			
	Entacapone (n=103)	Placebo (n=102)	Différence
Valeur initiale	60,0±15,2	60,8±14,0	
Semaines 8-24	66,8±14,5	62,8±16,80	4,5 % (0 h 35 min) IC _{95 %} 0,93 % ; 7,97 %

Des diminutions correspondantes des périodes OFF ont été observées.

La réduction des périodes OFF par rapport au niveau initial était de -24 % dans le groupe entacapone et de 0 % dans le groupe placebo dans l'étude I. Les valeurs correspondantes pour l'étude II étaient de -18 % et de -5 %.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales du principe actif

Absorption

Les variations intra- et interindividuelles de l'absorption de l'entacapone sont importantes.

Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont généralement atteintes environ 1 heure après l'administration d'un comprimé de 200 mg de l'entacapone. Le produit est sujet à un effet de premier passage hépatique important. La biodisponibilité de l'entacapone est d'environ 35 % après administration d'une dose orale. La nourriture n'a pas d'influence significative sur l'absorption de l'entacapone.

Distribution

Après absorption par le tractus gastro-intestinal, l'entacapone est rapidement distribué dans les tissus périphériques avec un volume de distribution de 20 litres à l'état d'équilibre (V_{dss}). Environ 92 % de la dose est éliminée lors de la phase β avec une demi-vie d'élimination courte de 30 minutes. La clairance totale de l'entacapone est d'environ 800 ml/min.

L'entacapone est fortement lié aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Dans le plasma humain, la fraction non liée est d'environ 2,0 %, dans la fourchette des concentrations thérapeutiques. A ces mêmes concentrations, l'entacapone ne modifie pas la fixation de molécules fortement liées aux protéines plasmatiques (p.ex. warfarine, acide salicylique, phénylbutazone ou diazépam). L'entacapone n'est pas non plus déplacé de manière significative par ces molécules pour des concentrations thérapeutiques ou plus élevées.

Biotransformation

Une faible quantité d'entacapone qui est l'isomère (*E*), est convertie en isomère (*Z*). L'isomère (*E*) représente 95 % de l'ASC de l'entacapone. L'isomère (*Z*) et les autres métabolites retrouvés à l'état de trace constituent les 5 % restants.

Des données provenant d'études *in vitro* utilisant des préparations hépatiques microsomales humaines indiquent que l'entacapone inhibe le cytochrome P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). L'entacapone a montré une inhibition faible ou nulle des autres types d'isoenzymes P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A et CYP2C19) (voir rubrique 4.5).

Élimination

L'élimination de l'entacapone s'effectue principalement par voie métabolique non rénale. Il est estimé qu'environ 80 à 90 % de la dose est excrétée dans les fèces, bien que ceci n'ait pas été démontré chez l'homme. Environ 10 à 20 % sont excrétés dans les urines. L'entacapone sous forme inchangée n'est détecté qu'à l'état de traces dans les urines. La majeure partie (95 %) du produit excrétée dans les urines, est retrouvée sous forme glycuconjuguée. Seulement 1 % environ des métabolites retrouvés dans les urines résultent d'un métabolisme oxydatif.

Caractéristiques selon les patients

Les propriétés pharmacocinétiques de l'entacapone sont similaires chez les personnes jeunes et âgées. La biotransformation du médicament est ralentie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh Classe A et B), il en résulte une augmentation des concentrations plasmatiques de l'entacapone dans les phases d'absorption et d'élimination (voir rubrique 4.3). L'insuffisance rénale n'altère pas la pharmacocinétique de l'entacapone. Cependant, des prises plus espacées pourront être envisagées chez les patients dialysés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans les études de toxicité à doses répétées des anémies, probablement principalement dues aux propriétés chélatrices du fer de l'entacapone ont été observées. Concernant la toxicité sur la reproduction, une diminution du poids foetal ainsi qu'un léger retard du développement osseux ont été observées chez les lapins pour des taux d'exposition systémique inclus dans la fourchette thérapeutique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Mannitol
Croscarmellose sodique
Huile végétale hydrogénée
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose
Polysorbate 80
Glycérol 85 %
Saccharose
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre brun (de classe III) avec bouchon inviolable blanc en polypropylène, contenant 30, 60 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/081/001-003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 Septembre 1998

Date du dernier renouvellement : 03 Septembre 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.