Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/127/comtan-200-mg-100-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N04BX02

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COMTAN 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Entakapon 200 mg

Yardımcı maddeler:

Sukroz 1.82 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

Entakapon, standart levodopa/benserazid veya levodopa/karbidopa preparatlarını kullandığı halde bu kombinasyonlarla dengede tutulamayan Parkinson hastalığı ve doz-sonu motor dalgalanmaları olan hastalarda tedaviye yardımcı olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Entakapon yalnızca, levodopa/benserazid veya levodopa/karbidopa kombinasyonuyla kullanılmalıdır. Bu levodopa preparatlarının reçete bilgisi, entakapon ile birlikte kullanıldıkları zaman geçerlidir.

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Entakapon oral ve her levodopa/karbidopa veya levodopa/benserazid dozu ile eşzamanlı olarak uygulanır.

Entakapon gıda ile birlikte ya da ayrı alınabilir (Bkz."Farmakokinetik özellikleri")

Her levodopa/ dopa dekarboksilaz inhibitör dozu ile birlikte bir 200 mg'lık tablet alınır. Önerilen en yüksek doz günde on kez 200 mg yani 2 g entakapondur.

Entakapon, levodopanın etkilerini güçlendiren bir ilaç olduğundan, levodopayla bağlantılı diskineziler, bulantı, kusma ve hallüsinasyonlar gibi dopaminerjik advers etkileri azaltmak için çoğu zaman, levodopa dozunun, entakapon ile tedavinin

başlatılmasını izleyen ilk birkaç gün ile ilk birkaç hafta içinde ayarlanması gerekir. Hastanın klinik durumuna göre, doz aralığının uzatılması ve/veya her dozdaki levodopa miktarının azaltılması suretiyle günlük levodopa dozu %10-30 kadar azaltılmalıdır.

Entakapon, levodopa biyoyararlanımını, levodopa/benserazid ile birlikte kullanıldığında, levodopa/karbidopa ile birlikte kullanımına göre daha fazla (%5-10) arttırır. Bu nedenle, standart levodopa/benserazid preparatlarını almakta olan hastalara entakapon uygulanmaya başlandığında levodopa dozunun daha fazla azaltılması gerekebilir.

Entakapon tedavisi kesilirse, diğer antiparkinson ilaçların ve özellikle de levodopa dozunun, parkinson semptomlarının yeterince kontrol altında tutulmasını sağlayacak şekilde ayarlanması gerekir.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek / Karaciğer yetmezliği: Böbrek yetmezliği, entakaponun farmakokinetiğini etkilemez ve bu hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur. Ancak diyaliz tedavisi uygulanmakta olan hastalarda doz aralığının uzatılması gerektiği dikkate alınmalıdır (Bkz. "Farmakokinetik özellikleri").

İlacın metabolizması, orta-ileri derecede karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Sınıf A ve B) hastalarda yavaşlar ve gerek emilim, gerekse eliminasyon fazlarında plazma entakapon konsantrasyonlarının artmasına neden olur (Bkz. Kontrendikasyonlar).

Pediyatrik popülasyon: Entakaponun, 18 yaşın altındaki hastalarda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamış olduğundan, ilacın bu yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Entakapona veya ilacın bileşimindeki diğer maddelere karşı bilinen aşırı duyarlık.
- Karaciğer işlev bozukluğu (Bkz. "Farmakokinetik özellikler")
- Artmış hipertansif kriz riski nedeniyle feokromasitoması olan hastalar
- Nonselektif monoamin oksidaz (MAO-A ve MAO-B) inhibitörleriyle (örn. fenelzin, tranilsipromin) birlikte kullanımı,
- Selektif MAO-A ve MAO-B inhibitörleri ile birlikte kullanımı,
- Önceden Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) ve/veya travmatik olmayan rabdomiyoliz öyküsü olan hastalar.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Parkinson hastalarında ağır diskinezilere veya Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)'e sekonder rabdomiyoliz nadiren gözlenmiştir. Entakapon tedavisiyle izole rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir.

Rabdomiyoliz ve hipertermiyi de kapsayan NMS, motor semptomlar (rijidite, miyoklonus, tremor), mental durum değişiklikleri (örn. ajitasyon, konfüzyon, koma), hipertermi, otonomik disfonksiyon (taşikardi, labil kan basıncı) ve serum kreatin fosfokinaz artışıyla karakterizedir. Her bir olguda, bu belirti ve/veya bulguların sadece bir kısmı ortaya çıkabilir.

Entakapon ve diğer dopaminerjik tedavilerin aniden kesilmesini takiben gelişen izole NMS vakaları bildirilmiştir. Gerekli görüldüğünde, entakapon ve diğer dopaminerjik tedaviler yavaş olarak sonlandırılmalıdır. Buna rağmen bulgu ve/veya belirtiler ortaya çıkarsa, levodopa dozunu yükseltmek gerekebilir.

Entakapon tedavisi iskemik kalp hastalığı olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

Entakapon etki mekanizmasından dolayı, katekol grubu içeren ilaçların metabolizmasına müdahale edebilir ve bu ilaçların etkilerini güçlendirebilir. Bu nedenle entakapon; rimiterol, izoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfa-metildopa ve apomorfin gibi, katekol-O-metil transferaz (COMT) enzimi tarafından metabolize edilen ilaçlarla tedavi edilmekte olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır (Bkz. "Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri").

Entakapon her zaman, levodopa tedavisine ilave olarak verilir. Bu nedenle levodopa tedavisi için geçerli olan önlemler, entakapon tedavisi sırasında da göz önünde bulundurulmalıdır. Entakapon, standart levodopa/benserazid preparatlarından levodopanın biyoyararlanımını standart levodopa/karbidopa preparatlarına göre %5-10 kat daha fazla artırır. Bunun sonucu olarak entakapon levodopa/benserazid preparatlarına eklendiğinde istenmeyen dopaminerjik etkilerle daha sık karşılaşılabilir (Bkz."İstenmeyen Etkiler"). Levodopa ile ilişkili dopaminerjik advers etkileri azaltmak için entakapon tedavisine başlandıktan sonraki ilk günler ve ilk haftalarda, hastanın klinik durumuna göre levodopa dozunun ayarlanması gerekir (Bkz."Pozoloji ve uygulama şekli" ve "İstenmeyen Etkiler").

Entakapon levodopanın indüklediği ortostatik hipotansiyonu ağırlaştırabilir. Entakapon ortostatik hipotansiyona sebep olabilen diğer ilaçları almakta olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

Klinik çalışmalarda, entakapon ve dopamin agonistleri (bromokriptin gibi), selegilin veya amantadin alan hastalar bu kombinasyonla birlikte plasebo alanlarla karşılaştırıldığında diskinezi gibi istenmeyen dopaminerjik etkiler daha sık görülmüştür. Entakapon tedavisine başlandığında diğer antiparkinson ilaçların dozlarının ayarlanması gerekebilir.

Parkinson hastalarında levodopayla birlikte entakapon kullanılmasına somnolans ve birdenbire başlayan uyku atakları eşlik ettiği bildirilmiş olduğundan bu hastaların araç ya

da makina kullanırken ihtiyatlı olmaları gerekir (Bkz. “Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler”).

İshal şikayeti olan hastalarda gelişebilecek aşırı kilo kaybının önlenebilmesi için vücut ağırlığının izlenmesi önerilir. Entakapona bağlı olduğundan şüphelenilen uzamış ya da persistan diyare kolitin bir göstergesi olabilir. Uzamış ya da persistan diyare durumunda entakapon kullanımına son verilmeli ve uygun tıbbi tedavi ve tetkikler düşünülmelidir.

Kısa bir süreç içerisinde ilerleyici anoreksia, asteni ve kilo kaybı yaşayan hastaların karaciğer fonksiyonlarını da içeren genel tıbbi bir değerlendirilmeden geçirilmeleri düşünülmelidir.

Dopamin agonistleri ve diğer dopaminerjik tedaviler ile (levodopa ile birlikte kullanılan entekapon gibi) tedavi edilen Parkinson hastalarında patolojik kumar oynama, artan libido ve hiperseksüalite görüldüğü bildirilmiştir.

COMTAN tabletler sukroz içermektedir. Bu nedenle, nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu ya da sükraz-izomaltaz yetersizliği problemleri olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Önerilen tedavi şemasında entakapon ile karbidopa arasında herhangi bir etkileşim görülmemiştir. Benserazid ile farmakokinetik etkileşim çalışılmamıştır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan tek-doz çalışmalarında, entakapon ile imipramin, ya da entakapon ve moklobemid arasında bir etkileşim görülmemiştir. Bunun gibi parkinson hastalarında tekrarlanan doz çalışmalarında entakapon ile selegilin arasında da herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir. Ancak entakaponun, MAO-A inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, desipramin, maprotilin ve venlafaksin gibi noradrenalin geri alım inhibitörleri ve COMT tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler (örn. katekol yapısındaki bileşikler: rimiterol, izoprenalin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, alfa-metildopa, apomorfin ve paroksetin) ile birlikte kullanılması konusundaki deneyimler henüz sınırlıdır.

Bu nedenle de entakapon bu ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. (Bkz. “Kontrendikasyonlar” ve “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

Entakapon, selektif bir MAO-B inhibitörü olan selegilin ile birlikte kullanılabilir ama günlük selegilin dozu, 10 mg’ı aşmamalıdır.

Entakapon gastrointestinal kanalda demir ile şelatlar oluşturabilir. Entakapon ve demir preparatları en az 2-3 saat aralıklı olarak alınmalıdır (Bkz. “İstenmeyen Etkiler”)

Entakapon diazepam ve ibuprofen dahil çeşitli başka ilaçların da bağlanma yeri olan insan albümin bağlanma bölgesi II’ye bağlanır. Diazepam ve steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlarla klinik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. *İn vitro* çalışmalara dayanılarak ilaçların terapötik konsantrasyonlarında belirgin olarak birbirlerinin yerine geçme beklenmez.

Entakapon, *in vitro* sitokrom P450 2C9 affinitesi nedeniyle (Bkz "Farmakokinetik Özellikler"); bu enzim tarafından metabolize edilen S-warfarin gibi ilaçların metabolizmasında aksaklıklara yol açabilir. Ancak entakapon, sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, plazmadaki S-varfarin düzeylerini değiştirmemiş, buna karşılık R-varfarinin EAA değerini %18 oranında yükseltmiştir (%90 güven aralığı sınırları %11-%26). INR değerleri ortalama %13 artmıştır (%90 güven aralığı %6-%19). Bu nedenle varfarin kullanan hastalarda entakapon tedavisine başlandığında INR değerinin kontrol edilmesi önerilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Entakapon'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya/ embriyonal/ fetal gelişim / ve-veya / doğum/ ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. (Bkz. Bölüm 5.3) İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Entakaponun gebe kadınlarda kullanılmasıyla ilgili deneyim mevcut olmadığından, bu ilacın gebelik sırasında kullanılması önerilmez .

Laktasyon dönemi

Entakapon anne sütünde COMTAN'ın terapötik dozları emziren kadınlara uygulandıgı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

COMTAN emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Tavşanlarda yapılan üreme toksisite çalışmalarında terapötik dozda sistemik maruziyet düzeylerinde fötal ağırlıkta azalma ve kemik gelişiminde hafif gecikme belirlenmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Entakapon, levodopa ile birlikte sersemlik hissi ve semptomatik ortostatizme neden olabilir. Bu nedenle araç ve makine kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Levodopayla birlikte entakapon kullanırken somnolans ve/veya birdenbire ortaya çıkan uyku başlangıcı atakları gelişen hastalara, tekrarlayan bu ataklar tamamen ortadan kayboluncaya kadar araç kullanmamaları veya uyanıklık durumunun azalmasının kendilerini veya başkalarını ciddi yaralanma veya ölüm riskiyle karşı karşıya bırakabileceği aktivitelerden sakınmaları (örneğin makina kullanmamaları) tembih edilmelidir (bkz .Uyarılar / Önlemler).

4.8. İstenmeyen etkiler

Çift-kör, plasebo kontrollü, Faz III çalışmalarında çok sık görülen istenmeyen etkiler diskinezi, bulantı ve idrarda anormalliktir (aşağıya bakınız).

Çift-kör, plasebo kontrollü, Faz III çalışmalarında sık görülen istenmeyen etkiler diyare, Parkinsonizmin ağırlaşması, sersemlik hissi, karın ağrısı, uykusuzluk, ağız kuruluğu, halsizlik, hallüsinasyonlar, kabızlık, distoni, terlemede artış, hiperkinezi, baş ağrısı, bacak krampları, konfüzyon, paroniri, düşme, postüral hipotansiyon, vertigo ve tremordur.

Entakaponun neden olduğu advers olayların çoğu, dopaminerjik aktivitenin artmasıyla bağlantılı olup, sıklıkla tedavi başlangıcında görülür. Levodopa dozunun azaltılması, bu olayların sıklığını ve şiddetini azaltır. Diğer önde gelen advers olaylar bulantı, kusma ve karın ağrıları, kabızlık, ishal gibi gastrointestinal semptomlardır. Entakapon kullanımı sırasında hastanın idrarı kırmızımsı-kahverengi renk alabilir ama bu, zararsız bir durumdur.

Entakaponun neden olduğu advers olaylar genellikle hafif-orta şiddettedir. Gastrointestinal semptomlar (örn. ishal, %2.5) ve dopaminerjik semptomlar (örn. diskineziler, %1.7) entakapon tedavisinin durdurulmasına en çok yol açan advers olaylardır.

Klinik çalışmalarda entakapon uygulananlarda plasebo uygulananlara göre anlamlı derecede daha fazla diskineziler (%27), bulantı (%11), diyare (%8), karın ağrısı (%7) ve ağız kuruluğu (%4.2) bildirilmiştir.

Entakaponun düşük dozlarına kıyasla yüksek dozlarında (günde 1.4 ila 2 g), diskinezi, bulantı, ve karın ağrısı gibi advers reaksiyonlardan bazıları daha sık görülebilir.

Entakapon tedavisi sırasında hemoglobin, eritrosit sayımı ve hematokritte hafif düşüşler bildirilmiştir. Nedeni gastrointestinal kanaldan demir emiliminin azalması olabilir. Entakapon ile uzun-süreli tedavi (6 ay) sırasında hastaların %1.5'inde hemoglobinde klinik olarak belirgin azalma gözlenmiştir.

Karaciğer enzimlerinde klinik olarak belirgin artışlar nadiren bildirilmiştir.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, hem entakaponla yapılmış klinik çalışmalardan elde edilen hem de entakaponun pazara verilmesinden sonra görülen advers olaylardır.

Advers reaksiyonlar, en sık görülenler en önce belirtilmek üzere aşağıdaki başlıklar altında sıralanmıştır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100,<1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1000, < 1/100); seyrek (≥ 1/10,000, < 1/1000); çok seyrek (< 1/10,000), bilinmeyen; bildirimleri içerir.

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uykusuzluk, hallüsinasyonlar, konfüzyon, kabus görme

Çok seyrek: Ajitasyon

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Diskinezi

Yaygın: Parkinsonizmin şiddetlenmesi, sersemlik hissi, distoni, hiperkinezi

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Miyokard enfarktüsü hariç diğer iskemik kalp hastalıkları* (örn. Angina pektoris)

Yaygın olmayan: Miyokard enfarktüs*

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: İshal, karın ağrısı, kuru ağız, kabızlık, kusma

Çok seyrek: İştahsızlık, Kolit

Hepato-bilier bozukluklar

Seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerinin anormal sonuçlanması

Bilinmeyen: Genel olarak kolestatik özellikler taşıyan hepatit

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Seyrek: Eritematöz veya makülopapüler deri döküntüleri

Çok seyrek: Ürtiker

Bilinmeyen: Deri, saç, sakal ve tırnaklarda renk değişmesi

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Çok yaygın: İdrarın renk değiştirmesi

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Halsizlik, terleme artışı, düşme

Çok seyrek: Zayıflama

Levodopayla birlikte entakapon kullanılmasına gündüz saatlerinde aşırı somnolans ve birdenbire ortaya çıkan uyku başlangıcı atakları eşlik ettiği bildirilmiştir (Bkz. “Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler”).

Entakaponun ve diğer dopaminerjik ilaçların aniden kesilmesini takiben Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) görülen bazı izole vakalar bildirilmiştir.

İzole rabdomiyaliz vakaları bildirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Pazarlama sonrası veriler bazı izole doz aşımı vakalarını bildirmiştir. En yüksek entakapon dozunun 16 g olduğu bu vakalardaki belirti ve semptomlar; konfüzyon, aktivitede azalma, somnolans, hipotoni, derinin renk değiştirmesi ve ürtiker olmuştur.

Akut doz aşımında semptomatik tedavi uygulanır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Katekol-*O*-metil transferaz inhibitörü

ATC kodu: N04BX02

Entakapon katekol-*O*-metil transferaz (COMT) inhibitörleri adındaki yeni bir terapötik sınıfa mensuptur. Levodopa preparatlarıyla birlikte kullanılmak üzere tasarlanmış, reversibl, spesifik ve etkisini esas olarak periferde gösteren bir COMT inhibitörüdür. Entakapon COMT enzimini inhibe ederek levodopanın,3-O-metildopa (3-OMD)'ya metabolize edilmesini azaltır. Bunun sonucunda levodopanın biyoyararlanımında bir artış olur ve beyinin kullanımına hazır levodopa miktarı artar. Entakapon böylece levodopaya klinik cevabı uzatır. Entakapon COMT enzimini başlıca periferik dokularda geri dönüşlü olarak inhibe eder. Kırmızı kan hücrelerindeki COMT inhibisyonu entakapon plazma konsantrasyonlarını yakından takip ettiğinden, COMT inhibisyonunun geri döndürülebilir olduğunu açıkça göstermektedir.

Klinik çalışmalar

Parkinson hastalığı olan ve doz sonu motor dalgalanmalar gösteren toplam 376 hasta üzerinde gerçekleştirilen iki faz III çift-kör çalışmada her levodopa/dopa dekarboksilaz inhibitörü dozu ile birlikte entakapon veya plasebo verilmiştir. Sonuçlar Tablo'da gösterilmektedir. Çalışma I'de günlük ON süresi (saat olarak) ev günlüklerinden ölçülmüş, Çalışma II'de ise günlük ON süresi oranı ölçülmüştür.

Tablo:

Günlük ON süresi (Ortalama ± SD)

Çalışma I: Günlük ON süresi (saat)			
	Entakapon (n=85)	**Plasebo(n=86)**	**Fark**
Başlangıç	9.3±2.2	9.2±2.5	
Hafta 8-24	10.7±2.2	9.4±2.6	1saat 20 dk (%8.3) $CI_{\%95}$ 45 dk, 1 saat 56
Çalışma II: Günlük ON süresi oranı (%)			
	Entakapon (n=103)	**Plasebo(n=86)**	**Fark**

Başlangıç	60.0±15.2	60.8±14.0	
Hafta 8-24	66.8±14.5	62.8±16.80	%4.5 (0 saat 35 dk) $CI_{\%95}$ 0.93%, 7.97%

OFF süresinde buna karşılık gelen azalmalar görülmüştür.

Çalışma 1'de OFF süresi, azalmanın %0 olduğu plasebo grubuna kıyasla %24 azalmıştır.

Çalışma 2'de OFF süresi, azalmanın %5 olduğu plasebo grubuna kıyasla %18 azalmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Entakaponun emiliminde aynı hastada ve hastadan hastaya büyük değişiklikler görülür.

200 mg'lık bir entakapon tabletinin alınmasından sonra yaklaşık 1 saat içerisinde plazmada doruk konsantrasyonuna (C_{max}) erişilir. İlaç, karaciğerde ileri derecede ilk-geçiş metabolizmasına uğrar. Entakaponun bir oral doz sonrası biyoyararlanımı %35 dolayındadır. Besinler, entakapon emilimini önemli ölçüde etkilemez.

Dağılım:

Gastrointestinal kanaldan emilen entakapon, periferik dokulara, kararlı durumda dağılım hacmi 20 litre olmak üzere hızla dağılır. Dozun yaklaşık %92'si ß-fazında 30 dakikalık kısa bir eliminasyon yarı-ömrü ile elimine edilir. Entakaponun total klirensi yaklaşık 800 ml/dakika'dır. Entakapon, esas olarak albümin olmak üzere, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. İnsan plazmasındaki proteinlere bağlı olmayan fraksiyon, terapötik konsantrasyon sınırları içerisinde yaklaşık %2'dir.

Terapötik konsantrasyonlardaki entakapon, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçların (örn. varfarin, salisilik asit, fenilbutazon veya diazepam) proteinlerden ayrılmasına neden olmaz ya da terapötik veya daha yüksek konsantrasyonlarda, bu ilaçlar tarafından plazma proteinlerinden önemli ölçüde ayrılmaz.

Biyotransformasyon:

Entakaponun az bir miktarı, (*E*)-izomer şeklinden, (*Z*)-izomerine dönüşür. Entakapon AUC değerinin %95'i, (*E*)-izomerine; geriye kalan %5'lik bölüm ise, (*Z*)-izomerine ve diğer eser metabolitlere aittir.

İnsan karaciğer mikrozomu preparatlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmaların verileri entakaponun sitokrom P450 2C9 inhibitörü olduğunu göstermiştir (IC_{50} ~ 4 mikromol). Entakaponun diğer sitokrom P450 izoenzimlerini (CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP3A ve CYP2C19) çok az inhibe ettiği veya hiç inhibe etmediği görülmüştür. (Bkz. "Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri").

Eliminasyon:

Entakaponun eliminasyonu başlıca, böbrek-dışı metabolik yollarla olur. Dozun %80-90'ının dışkıyla atıldığı hesaplanmaktadır ancak bu insanda kanıtlanmamıştır. Yaklaşık

%10-20'si idrarla atılır. Değişmemiş entakapon idrara ancak eser miktarda çıkar. İdrarla atılan ilacın büyük bölümü (%95'i) glukuronik asitle konjüge haldedir. İdrardaki metabolitlerin yalnızca %1 kadarı oksidasyon yoluyla oluşmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

COMTAN tabletler doğrusal farmakokinetik göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik:

Entakaponun farmakokinetik özellikleri, genç ve ileri yaştaki erişkinlerde birbirine benzer.

Pediyatrik:

Pediyatrik popülasyona ait farmakokinetik veri yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek işlev bozukluğu entakapon farmakokinetiğini etkilemez. Ancak, diyaliz tedavisi uygulanmakta olan hastalarda doz aralığının uzatılması gerektiği dikkate alınmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

İlacın metabolizması, orta-ileri derecede karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Sınıf A ve B) hastalarda yavaşlar ve gerek emilim, gerekse eliminasyon fazlarında plazma entakapon konsantrasyonlarının artmasına neden olur (Bkz. Kontrendikasyonlar).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisite, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel açısından yapılan konvansiyonel çalışmalardan elde edilen preklinik veriler insanlara özel bir tehlike bulunmadığını ortaya koymuştur. Tekrarlanan doz toksiste çalışmalarında entakaponun demir şelasyon özelliklerine bağlı olarak anemi görülmüştür. Tavşanlarda yapılan üreme toksisite çalışmalarında terapötik dozda sistemik maruziyet düzeylerinde fötal ağırlıkta azalma ve kemik gelişiminde hafif gecikme belirlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Mannitol

Kroskarmeloz sodyum

Hidrojene bitkisel yağ

Magnezyum stearat

Metilhidroksipropil selüloz (6 cps)

Sukroz

Titan dioksit (E 171)

Sarı demir oksit (E 172)

Kırmızı demir oksit (E 172)

Polisorbat 80

Gliserin %85

Saf su

Etanol

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 film kaplı tablet

Emniyetli polietilen/polipropilen kapaklı bal renkli cam şişede

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy – İstanbul

Tel: 0 216 560 10 00

Faks: 0 216 482 64 08

8. RUHSAT NUMARASI

107 / 9

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 21.12.1999

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: