



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4177

BUENOS AIRES, **26 JUL 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000307-09-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS BUXTON S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4177

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4177

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial FIPRAN y nombre/s genérico/s ENTACAPONE, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por LABORATORIOS BUXTON S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2° - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4177

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° _____, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-000307-09-8

DISPOSICIÓN N°:

4177

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **4177**

Nombre comercial: FIPRAN

Nombre/s genérico/s: ENTACAPONE

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676 SAN FERNANDO PROVINCIA DE
BUENOS AIRES, VIRGILIO 844/56 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a
continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FIPRAN

Clasificación ATC: N04BX02

Indicación/es autorizada/s : INDICADO COMO COADYUVANTE DE LA TERAPIA CON
LEVODOPA BENSERAZIDA O LEVODOPA CARBIDOPA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE PARKINSON Y FLUCTUACIONES MOTORAS DE FIN DE DOSIS



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

QUE NO LOGRAN ESTABILIZARSE CON DICHAS COMBINACIONES.

Concentración/es: 200 MG de ENTACAPONE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s:
ENTACAPONE 200 MG.Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 12.0 MG, DIOXIDO
DE TITANIO 1.83 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 10.0 MG, GLICERINA 6.5
MG, CROSCARMELOSA SODICA 100.0 MG, POLISORBATO 80 1.5 MG, SACAROSA
1.82 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 190.0 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 2.6
MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.2 MG, ACEITE VEGETAL HIDROGENADO
38.0 MG, MANITOL 140.0 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: 30, 60 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LA ULTIMA PARA USO
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 30, 60 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LA ULTIMA
PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR DE 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

4177


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

4177

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE ROTULO



FIPRAN®
ENTACAPONE

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de FIPRAN® contiene: Entacapone 200 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina 190,0 mg; Manitol 140,0 mg; Croscarmelosa
sódica 100,0 mg; Aceite vegetal hidrogenado 38,0 mg; Estearato de magnesio 12,0 mg;
Hidroxipropilmetilcelulosa 10,0 mg; Polisorbato 80 1,5 mg; Glicerina 6,5 mg; Sacarosa
1,82 mg; Óxido de hierro amarillo 0,2 mg; Óxido de hierro rojo 2,6 mg; Dióxido de
titanio 1,83 mg.

CONTENIDO: 30 comprimidos recubiertos.

Posología y Modo de empleo - Ver prospecto adjunto.

MODO DE CONSERVACION:

Mantener en su envase original, a menos de 30 °C

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS.**

Lote N°:

Fecha Vencimiento:

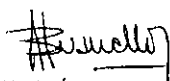
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

LABORATORIOS BUXTON S.A.
Santos Dumont 4671 - C1427EYH - Capital Federal
Directora Técnica: Sandra V. Kaprielan - Farmacéutica

Elaborado en: Vicrofer S.R.L. Santa Rosa 3676 (B1644BVF),
Victoria, partido de San Fernando, Buenos Aires. Argentina. / Virgilio 844/56
(C1407BQP), Capital Federal.

Nota: El mismo rotulo se aplicará a las presentaciones por 60 comprimidos recubiertos
y 500 comprimidos recubiertos de uso hospitalario exclusivo.


SANDRA V. KAPRIELAN
FARMACÉUTICA
LABORATORIOS BUXTON S.A.


ANA LUCÍA BUSNELLI
APODERADA
Laboratorios Buxton S.A.



PROYECTO DE PROSPECTO

FIPRAN®
ENTACAPONE

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

4177

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de FIPRAN® contiene: Entacapone 200 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina 190,0 mg; Manitol 140,0 mg; Croscarmelosa sódica 100,0 mg; Aceite vegetal hidrogenado 38,0 mg; Estearato de magnesio 12,0 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 10,0 mg; Polisorbato 80 1,5 mg; Glicerina 6,5 mg; Sacarosa 1,82 mg; Óxido de hierro amarillo 0,2 mg; Óxido de hierro rojo 2,6 mg; Dióxido de titanio 1,83 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). (Código ATC: N04BX02)

INDICACIONES

FIPRAN® está indicado como coadyuvante de la terapia con levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa en pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras de fin de dosis que no logran estabilizarse con dichas combinaciones.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ACCION FARMACOLOGICA:

El Entacapone es un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Su acción es reversible y específica y principalmente periférica. Está diseñado para ser administrado concomitantemente con los preparados de levodopa. Entacapone disminuye el metabolismo de levodopa a 3-O-metildopa (3-OMD) por inhibición de la enzima COMT; esto conduce a un aumento de la biodisponibilidad de levodopa y a un aumento de levodopa disponible en el cerebro. Entacapone prolonga así la respuesta clínica a levodopa.

El entacapone inhibe la COMT principalmente en los tejidos periféricos. La inhibición de la COMT en los eritrocitos se correlaciona estrechamente con las concentraciones plasmáticas del entacapone, lo cual es un claro indicio de la naturaleza reversible de la inhibición de la COMT.

Ensayos clínicos:

En dos ensayos clínicos de fase III doble ciego se administró entacapone o placebo con cada dosis de levodopa y el inhibidor de la dopa-decarboxilasa a un total de 376 pacientes con enfermedad de Parkinson que padecían fluctuaciones motoras de fin de dosis. La tabla 2 recoge los resultados obtenidos. En el ensayo I, se determinó el tiempo diario con respuesta terapéutica (tiempo <ON>; horas) a partir de las anotaciones de los diarios de los pacientes; en el estudio II, se evaluó la proporción de tiempo ON diario.

Tiempo "ON" diario (Media ± D.E.):

Estudio I: Tiempo "ON" diario (hs)			
	Entacapone (n = 85)	Placebo (n = 86)	Diferencia
Inicial	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, 1h 56 min

Estudio II: Porción de tiempo "ON" diario (%)			
	Entacapone (n = 103)	Placebo (n = 102)	Diferencia
Inicial	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 %

Se registraron disminuciones correspondientes en el tiempo "OFF"

Firma:

ANAFUOVA BOSNELLI
APODERADA
Laboratorios Buxico S.A.



En el estudio I, el tiempo OFF se redujo un 24 % en comparación con el grupo placebo (0 %).

En el estudio 2, el tiempo OFF se redujo un 18 % en el grupo de entacapone comparado con un 5 % en el grupo placebo.

FARMACOCINETICA:

Características generales de la sustancia activa:

Absorción: La farmacocinética de entacapone presenta una gran variación intra e interindividual.

La concentración máxima (C_{máx}) en plasma se alcanza aproximadamente una hora después de la administración de un comprimido de 200 mg. El fármaco presenta un amplio efecto de primer paso; tras una dosis oral, la biodisponibilidad es de aproximadamente 35 %. Los alimentos no afectan la absorción en forma significativa.

Distribución: Luego de la absorción en el tracto gastrointestinal, el entacapone se distribuye rápidamente a los tejidos periféricos con un volumen de distribución en el estado estacionario de 20 litros. Cerca del 92 % de la dosis se elimina durante la fase β con una vida media de eliminación corta de 30 minutos. La depuración total de entacapone es de unos 800 ml/min.

Entacapone se une ampliamente a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina. En plasma, la fracción libre es del 2,0 % aproximadamente, en el rango de las concentraciones terapéuticas. Dentro de este rango, entacapone no desplaza a otros fármacos unidos ampliamente a proteínas (p. ej. warfarina, ácido salicílico, fenilbutazona o diazepam), ni es desplazado en forma significativa por ninguno de estos fármacos a concentraciones terapéuticas o más elevadas.

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

Los datos de los estudios in vitro con preparados de microsomas hepáticos humanos indican que el entacapone inhibe al citocromo P450 2C9 (CI₅₀ ~ 4 μ M). El entacapone inhibe poco o nada otras isoenzimas del P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A y CYP2C19). (ver Interacciones)

Eliminación: Se elimina principalmente por vías metabólicas no renales. Se estima que un 80 - 90 % de la dosis se excreta en heces, aunque esto no ha sido confirmado en el hombre. Cerca de un 10 - 20 % se excreta en orina. En orina, sólo se encuentran trazas del entacapone inalterado. La mayor parte (95 %) del fármaco excretado en orina se conjuga con ácido glucurónico; de los metabolitos hallados en orina, solo un 1 % aproximadamente se ha formado por oxidación.

Características en pacientes:

Las propiedades farmacocinéticas del entacapone son similares en los adultos jóvenes y de edad avanzada. El metabolismo del entacapone es más lento en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de la escala Chile-Pugh), lo cual produce una elevada concentración plasmática de entacapone, tanto en la fase de absorción como en la de eliminación. (véase Contraindicaciones). La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética del entacapone. No obstante, tal vez sea necesario prolongar el intervalo de dosificación en los pacientes con diálisis.

POSOLOGIA Y MODO DE EMPLEO

Entacapone se debe utilizar únicamente en asociación con levodopa-benserazida o levodopa-carbidopa. La información sobre la prescripción de estos preparados de levodopa se aplica a su uso simultáneo con el entacapone.


Entacapone se utiliza en combinación con los preparados de levodopa, ya sea levodopa-carbidopa o levodopa-benserazida.

Entacapone puede tomarse con o sin alimentos. (véase Propiedades Farmacocinéticas).

Con cada dosis de levodopa/inhibidor de la dopa-decarboxilasa se toma un comprimido de 200 mg de entacapone.

La dosis máxima recomendada es de 200 mg 10 veces al día, es decir, 2000 mg de entacapone.

Entacapone refuerza los efectos de levodopa, por lo tanto, para reducir los efectos adversos dopaminérgicos relacionados con ésta, por ejemplo discinesias, náuseas, vómitos y alucinaciones, a menudo es necesario ajustar la dosis de levodopa a partir de los primeros días hasta las primeras semanas después de iniciar el tratamiento con entacapone. La dosis diaria de levodopa deberá reducirse en un 10 - 30 %, aproximadamente ampliando los


ANSELMO BUSNELLI
Laboratorios Buxton S.A.


ANSELMO BUSNELLI
APODERADA
Laboratorios Buxton S.A.



4177

intervalos de dosificación y/o reduciendo la cantidad de levodopa por dosis, dependiendo de la condición clínica del paciente.

Entacapone aumenta la biodisponibilidad de la levodopa presente en las preparaciones convencionales de levodopa/benserazida ligeramente más (un 5 - 10 %) que las preparaciones convencionales de levodopa/carbidopa. Así pues, los pacientes bajo tratamiento con preparaciones convencionales de levodopa/benserazida posiblemente necesiten una mayor reducción de las dosis de levodopa al comienzo de la administración de entacapone.

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

La insuficiencia renal no altera la farmacocinética de entacapone y no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, en los pacientes en diálisis se puede considerar un intervalo de dosificación más largo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a entacapone o a cualquiera de los demás componentes de la formulación.

Insuficiencia hepática.

Pacientes con feocromocitoma debido a aumento del riesgo de crisis hipertensivas.

Uso concomitante de los inhibidores selectivos de la MAO-A (IMAO-A) junto con un inhibidor selectivo de la MAO-B (IMAO-B) y con entacapone (véase Interacciones).

Uso concomitante de los inhibidores no selectivo de la MAO (ej. fenelzina, tranilcipromina) con entacapone.

Cualquier antecedente de síndrome neuroléptico maligno (SNM) y/o rabdomiolisis no traumática.

ADVERTENCIAS

Debido a su mecanismo de acción, entacapone puede interferir en el metabolismo de fármacos que contienen un grupo catecol y potenciar su acción. Así pues, entacapone se administrará con precaución a pacientes tratados con fármacos metabolizados por la catecol-O-metiltransferasa (COMT), por ej. rimeterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa y apomorfina. (véase Interacciones).

PRECAUCIONES

Generales: Entacapone se administra siempre como adyuvante al tratamiento con levodopa. Por consiguiente, las precauciones aplicables al tratamiento con levodopa deberán asimismo tenerse en cuenta para el tratamiento de entacapone.

Entacapone aumenta la biodisponibilidad de la levodopa presente en las preparaciones convencionales de levodopa/benserazida un 5 - 10 % más que la de las preparaciones convencionales de levodopa/carbidopa. En consecuencia, los efectos dopaminérgicos adversos pueden ser más frecuentes cuando se añade entacapone a un tratamiento con levodopa/benserazida (véase reacciones adversas). Para paliar los efectos adversos dopaminérgicos vinculados a levodopa, generalmente es necesario ajustar la posología de levodopa en los primeros días o semanas posteriores al inicio del tratamiento con entacapone, según el cuadro clínico del paciente. (véase Posología y Modo de empleo y Reacciones adversas).

Entacapone puede agravar la hipotensión ortostática inducida por levodopa.

Entacapone debe ser administrado con precaución a pacientes que estén tomando otros medicamentos que puedan causar hipotensión ortostática.

En estudios clínicos, los efectos adversos dopaminérgicos (por ej. discinesias) fueron más frecuentes en los pacientes que habían recibido entacapone y agonistas dopaminérgicos (como la bromocriptina), selegilina o amantadina que en los pacientes que habían recibido placebo con esta combinación.

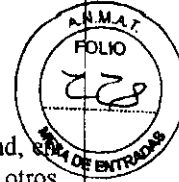
Posiblemente deban ajustarse las dosis del resto de los medicamentos antiparkinsonianos al comenzar el tratamiento con entacapone.

El entacapone, cuando se utiliza con la levodopa, se ha asociado con somnolencia y accesos súbitos de sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson; se debe tener precaución al conducir vehículos o manejar maquinarias (véase Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias).

Si el paciente padece diarrea, se aconseja vigilar su peso para evitar la posible pérdida de peso excesiva.

Form. S. 1000
C. 1000
A. 1000
M. 1000

ANAFELICIA BUXICH S.A.
LABORATORIOS BUXICH S.A.



Se han reportado casos de juego patológico, incremento de la libido e hipersexualidad, en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas de dopamina y otros tratamientos dopaminérgicos tales como entacapone en asociación con levodopa.

Se debe considerar una evaluación médica general incluyendo la función hepática, en pacientes que experimenten progresivamente anorexia, astenia y pérdida de peso, en un periodo de tiempo relativamente corto.

La rabdomiolisis secundaria a discinesias severas o al síndrome neuroléptico maligno (SNM), fue observada rara vez con enfermedad de Parkinson. Se han informado de casos aislados de rabdomiolisis con el tratamiento de entacapone.

El SNM, incluyendo rabdomiolisis e hipertermia, se caracteriza por síntomas motores (rigidez, mioclonus, temblor), alteraciones del estado mental (por ej. agitación, confusión, coma), hipertermia, disfunción autonómica (taquicardia, presión arterial lábil) y elevación de la creatinfosfoquinasa (CPK) sérica. En casos individuales pueden evidenciarse solo algunos de estos síntomas y/o hallazgos.

Se han reportado casos aislados de SNM en asociación con el tratamiento con entacapone especialmente luego de la reducción o suspensión abrupta del tratamiento con entacapone u otras medicaciones dopaminérgicas. De considerarse necesario se debe proceder a la suspensión en forma gradual, y si a pesar de ello apareciesen signos y/o síntomas podría ser necesario un aumento en la dosis de levodopa.

Uso en embarazo: No se observaron efectos teratogénicos o fetotóxicos primarios en estudios en animales en los que los niveles de exposición a entacapone fueron marcadamente superiores a los niveles de exposición terapéutica. Sin embargo, no existe experiencia sobre la utilización de entacapone en mujeres embarazadas, por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo.

Uso en lactancia: En estudios en animales entacapone se excretó en leche. La seguridad de entacapone en lactantes es desconocida. No se recomienda a las mujeres amamantar mientras se hallan en tratamiento con entacapone.

Uso en pediatría: Entacapone no se ha estudiado en menores de 18 años; por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Uso en geriatría: Se utiliza la misma dosis para todos los adultos, inclusive los de edad avanzada.

Interacciones: No se ha observado ninguna interacción de entacapone con carbidopa en el esquema posológico recomendado. No se ha estudiado la interacción farmacocinética con benserazida.

En estudios de dosis única en voluntarios sanos, no se observaron interacciones entre entacapone e imipramina o entre entacapone y moclobemida. Análogamente, no se observaron interacciones entre entacapone y selegilina en estudios de dosis repetidas en pacientes con enfermedad de Parkinson. Sin embargo, la experiencia del uso clínico de entacapone con diversos fármacos, incluidos inhibidores de la MAO-A, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de noradrenalina, como la desipramina, maprotilina y venlafaxina y los medicamentos metabolizados por la COMT (p. ej. compuestos con estructura catecólica: rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa, apomorfina, y la paroxetina) es todavía limitada. Se ha de tener cuidado al utilizar simultáneamente estos fármacos con entacapone. (véanse Contraindicaciones y Advertencia).

Entacapone se puede administrar con la selegilina (un IMAO-B selectivo), pero la dosis diaria de selegilina no debe exceder los 10 mg.

Entacapone puede formar quelatos con el hierro en el tracto gastrointestinal. Entacapone y las preparaciones con hierro deben tomarse con al menos 2 - 3 horas de diferencia (véanse Reacciones adversas).

Entacapone se une al sitio II de la albúmina humana, al que también se unen muchos otros medicamentos incluyendo diazepam e ibuprofeno. No se han realizado estudios de interacción clínicos con diazepam y antiinflamatorios no esteroideos. De acuerdo con los estudios in vitro, no cabe esperar ningún desplazamiento significativo a las concentraciones terapéuticas de los medicamentos.

El entacapone presenta afinidad por el citocromo P450 2C9 in vitro (véase farmacocinética), de modo que puede afectar a los principios activos cuyo metabolismo depende de dicha isoenzima, como la S-warfarina. No obstante, en un estudio de interacción realizado en voluntarios sanos, el entacapone no modificó las concentraciones plasmáticas de la S-warfarina, pese a que el AUC de la R-warfarina había aumentado un 18 % en promedio [IC₉₀ 11 - 26 %]. Las cifras de la razón normalizada internacional (RIN) aumentaron un 13 % en promedio [IC₉₀ 6 - 19 %]. Así pues, conviene realizar un control de RIN al iniciar el tratamiento con entacapone en los pacientes tratados con warfarina.

LABORATORIOS BUXTCH S.A.

LABORATORIOS BUXTCH S.A.



Los resultados de algunos estudios hacen suponer que en el tratamiento concomitante de selegilina, entacapone y levodopa; las discinesias pueden agravarse.

En ausencia de un estudio adecuado, el beneficio terapéutico del agregado de bromocriptina y agonistas dopaminérgicos a un tratamiento con entacapone, tiende a desestimarse.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para los humanos sobre la base de estudios farmacológicos convencionales de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En estudios de toxicidad de dosis repetidas se observó anemia, probablemente resultante de las propiedades quelantes del hierro que posee entacapone. En estudio de toxicidad reproductiva, se observó un peso fetal disminuido y un ligero retraso del desarrollo óseo en conejos a niveles de exposición sistémica dentro del rango terapéutico.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias:

La administración conjunta de entacapone y levodopa puede causar mareos y ortostatismo sintomático. Así pues, se debe tener prudencia al conducir o utilizar maquinarias.

Los pacientes tratados con entacapone y levodopa que padezcan somnolencia o accesos súbitos de sueño deben abstenerse de conducir o de emprender actividades que los pongan en peligro de muerte o de daño físico grave por falta de alerta (por ejemplo, el manejo de maquinarias), hasta que los episodios recidivantes se hayan resuelto (véase Advertencias y Precauciones).

REACCIONES ADVERSAS

Entre las reacciones adversas muy frecuentes observadas en los estudios de fase III doble ciego controlados con placebo figuran la discinesia, las náuseas y la orina de aspecto anómalo (véase a continuación).

Los efectos adversos frecuentes observados en dichos estudios son diarrea, empeoramiento del Parkinson, mareos, dolor abdominal, insomnio, sequedad bucal, fatiga, alucinaciones, estreñimiento, distonía, sudoración excesiva, hiperkinesia, cefalea, calambres en las piernas, confusión, paranoia, caídas, hipotensión postural, vértigo, y temblor.

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

Habitualmente las reacciones adversas causadas por entacapone son leves a moderadas. Las reacciones adversas más frecuentes que conducen a la interrupción del tratamiento son las gastrointestinales (p. ej. diarrea 2,5 %) y los síntomas dopaminérgicos (p. ej. discinesias 1,7 %).

En los ensayos clínicos, se han reportado discinesias (27 %), náuseas (11 %), diarreas (8 %), dolor abdominal (7 %) y sequedad de boca (4,2 %) mucho más frecuente con entacapone que con placebo.

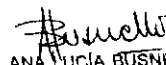
Algunas de las reacciones adversas tales como discinesias, náuseas y dolor abdominal pueden ser más frecuentes con dosis elevadas (1400 - 2000 mg / día) que con dosis bajas de entacapone.

En tratamientos con entacapone se han observado disminuciones ligeras de la hemoglobina, del número de eritrocitos y del hematocrito. El mecanismo subyacente puede involucrar una menor absorción de hierro a partir del tracto gastrointestinal. En los tratamientos prolongados con entacapone (6 meses) se ha observado una reducción clínicamente significativa de hemoglobina en el 1,5 % de los pacientes.

En casos aislados se han recibido aumentos clínicamente significativos de enzimas hepáticas.

En la tabla 1 se enumeran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con entacapone, y los acumulados desde la comercialización del entacapone.


SANDRA KAPRIELIAN
OFICINA EJECUTIVA
LABORATORIOS BURKIN S.A.


ANA LUCÍA BUSNELLI
APODERADA
Laboratorios Burkin S.A.

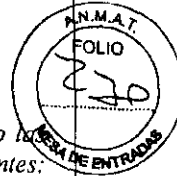


Tabla 1: Las reacciones adversas se han ordenado por orden de frecuencia, primero las más frecuentes y luego las menos frecuente, según la siguiente descripción: Frecuentes: más del 10%; ocasionales: 1 – 10%; raros: menos del 1%.

4177

Trastornos psiquiátricos:	
Ocasionales:	Insomnio, alucinaciones, confusión, paroniria.
Raras:	Agitación.
Trastornos del sistema nervioso:	
Frecuentes:	Discinesias.
Ocasionales:	Parkinsonismo agravado, mareos, distonía, hipercinesia.
Trastornos gastrointestinales:	
Frecuentes:	Náuseas.
Ocasionales:	Diarrea, abdominalgia, xerostomía, estreñimiento, vómitos.
Raras:	Anorexia.
Trastornos hepatobiliares:	
Raras:	Resultados anormales en las pruebas de función hepática.
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo:	
Raras:	Exantema de tipo eritematoso o maculopapuloso, urticaria.
Trastornos renales y urinarios:	
Frecuentes:	Discromia urinaria.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:	
Ocasionales:	Fatiga, aumento de la sudoración, caídas.
Raras:	Disminución de peso.

Se han informado casos aislados de síndrome neuroléptico maligno (SNM) especialmente luego de la reducción abrupta por discontinuación de entacapone y otras drogas dopaminérgicas.

Se han notificado casos aislados de hepatitis con manifestaciones colestásicas.

El entacapone, combinado con la levodopa, se ha asociado con casos fortuitos de somnolencia diurna excesiva y accesos súbitos de sueño (véase Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias).

SOBREDOSIFICACION

No se han registrado casos de sobredosificación con entacapone. La dosis máxima de entacapone administrada en el hombre ha sido de 2400 mg / día. El tratamiento de la sobredosificación aguda es sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Buenos Aires: (011)4962-6666/2247

Hospital Nacional Alejandro Posadas – Haedo (Provincia de Buenos Aires): (011)4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES


Envases conteniendo: 30, 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo este último de uso hospitalario exclusivo.

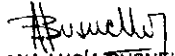
CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

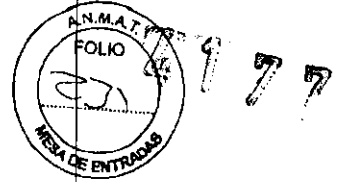
Mantener en su envase original, a menos de 30 °C

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.”


ANA LUCÍA BUSNELLI
APODERADA


ANA LUCÍA BUSNELLI
APODERADA
Laboratorios Buxton S.A.



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

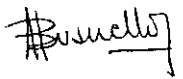
LABORATORIOS BUXTON S.A.
Santos Dumont 4671 - C1427EYH - Capital Federal
Directora Técnica: Sandra V. Kaprielan - Farmacéutica

Elaborado en: Vicrofer S.R.L. Santa Rosa 3676 (B1644BVF),
Victoria, partido de San Fernando, Buenos Aires. Argentina. / Virgilio 844/56
(C1407BQP), Capital Federal.

Fecha de última revisión: .../.../...

Nota: El mismo prospecto se aplica a las presentaciones por 30 y 60 comprimidos recubiertos y 500 comprimidos recubiertos de uso hospitalario exclusivo.


Sandra V. Kaprielan
Directora Técnica
Laboratorios Buxton S.A.


ANA LUCÍA BUSNELLI
APODERADA
Laboratorios Buxton S.A.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-000307-09-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4177, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIOS BUXTON S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FIPRAN

Nombre/s genérico/s: ENTACAPONE

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676 SAN FERNANDO PROVINCIA DE BUENOS AIRES, VIRGILIO 844/56 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FIPRAN

3
A



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Clasificación ATC: N04BX02

Indicación/es autorizada/s : INDICADO COMO COADYUVANTE DE LA TERAPIA CON LEVODOPA BENSERAZIDA O LEVODOPA CARBIDOPA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON Y FLUCTUACIONES MOTORAS DE FIN DE DOSIS QUE NO LOGRAN ESTABILIZARSE CON DICHAS COMBINACIONES.

Concentración/es: 200 MG de ENTACAPONE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: ENTACAPONE 200 MG.Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 12.0 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.83 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 10.0 MG, GLICERINA 6.5 MG, CROSCARMELOSA SODICA 100.0 MG, POLISORBATO 80 1.5 MG, SACAROSA 1.82 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 190.0 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 2.6 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.2 MG, ACEITE VEGETAL HIDROGENADO 38.0 MG, MANITOL 140.0 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: 30, 60 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LA ULTIMA PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 30, 60 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LA ULTIMA PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR DE 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS BUXTON S.A. el Certificado N° 55687, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 26 JUL 2010, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4177


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.