

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

СОМТАН (КОМТАН) 200 mg филмирани таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg entacapone.

За помощните вещества вж. 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Кафеникаво-оранжеви, овални, биконвексни филмирани таблетки, на които от едната страна е гравирано "Comtan".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Показания**

Ентакапон се прилага като допълнително средство към стандартните лекарства levodopa/benserazide или levodopa/carbidopa при болест на Parkinson и моторни флукутации, появяващи се в резултат от изчерпване на ефекта на лекарствата в интервалите между отделните приеми – състояние, което не може да се стабилизира посредством посочените комбинации.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Ентакапон трябва да се прилага само в комбинация с levodopa/benserazide или levodopa/carbidopa. Информацията за предписане на тези препарати е съобразена с тяхната едновременна употреба с ентакапон.

Начин на приложение

Ентакапон се приема перорално, едновременно с всяка доза levodopa/benserazide или levodopa/carbidopa. Ентакапон може да се прилага съвместно със стандартните лекарствени продукти, съдържащи леводопа. Ефективността на ентакапон като съпътстваща терапия към лечение с леводопа/допадекарбоксилазен инхибитор със забавено освобождаване не е доказана.

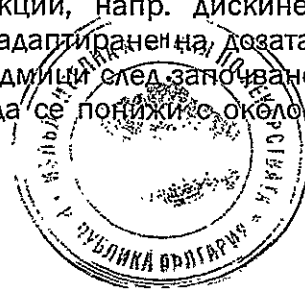
Ентакапон може да се приема с или без храна (вж. раздел 5.2. Фармакокинетични свойства).

Дозировка

Заедно с всяка доза на леводопа/допадекарбоксилазен инхибитор се приема по една таблетка от 200 mg. Максималната препоръчана доза ентакапон е 200 mg десет пъти дневно, т.е. 2000 mg.

Ентакапон усилва ефектите на леводопа. Следователно, с оглед намаляване на свързаните с леводопа допаминергични нежелани реакции, напр. дискинезия, гадене, повръщане и халюцинации, често е необходимо адаптираненца дозата на леводопа през първите няколко дни до първите няколко седмици след започване на лечение с ентакапон. Дневната доза на леводопа трябва да се понижи с около 10-

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-11-674/20-10-05	
681/13.09.05	<i>Мощ</i>



30% посредством увеличаване на интервалите между отделните приеми и/или чрез намаляване на всеки прием на леводопа в зависимост от състоянието на пациента.

Ако се преустанови лечението с ентакапон, необходимо е да се адаптира дозировката на другите антипаркинсонови средства, най-вече на леводопа, за осигуряване на необходимото ниво, достатъчно за овладяване на паркинсоновите симптоми.

Ентакапон повишава бионаличността на леводопа от стандартните levodopa/benserazide лекарствени продукти с малко повече (5-10%), отколкото от стандартните levodopa/carbidopa лекарствени продукти. Следователно при пациенти, които приемат стандартни levodopa/benserazide лекарства може да се наложи понижаване на дозата на леводопа в по-голяма степен при започване на лечение с ентакапон.

Бъбречната недостатъчност не оказва влияние върху фармакокинетиката на ентакапон и по тази причина не се налага адаптиране на дозата. Въпреки това, при пациенти на хемодиализно лечение, трябва да се обърне внимание на удължаване на интервала между отделните приеми (вж. раздел 5.2. Фармакокинетични свойства).

Приложение при пациенти в напреднала възраст: При пациенти в напреднала възраст не се налага адаптиране на дозата.

Деца: Не е подходящо прилагането на ентакапон при болни под 18-годишна възраст, тъй като продуктът не е проучван при пациенти от тази възрастова група.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към ентакапон или някое от помощните вещества (вж. раздел 6.1. Списък на помощните вещества).

Чернодробни заболявания.

Феохромоцитом

Противопоказано е едновременно прилагане на ентакапон с неселективни инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-A и MAO-B), напр. phenelzine, tranylcypromine. Също така е противопоказана едновременната употреба на селективен MAO-A плюс селективен MAO-B инхибитор с ентакапон (вж. Раздел 4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие)

Анамнеза за невролептичен малигнен синдром (НМС) и/или не травматична рабдомиолиза.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Рядко при пациенти с болест на Паркинсон се наблюдава рабдомиолиза в резултат от остри дискинезии или невролептичен малигнен синдром (НМС).

НМС, включващ рабдомиолиза и хипертермия, се характеризира с двигателни симптоми (ригидност, миоклонус, тремор), промени в психичното състояние (напр. тревожност, обърканост, кома), хипертермия, автономна дисфункция (тахикардия, лабилно кръвно налягане) и повишение на серумната креатин фосфокиназа. При отделните пациенти може да се наблюдават само някои от тези симптоми и/или находки.

Нито НМС, нито рабдомиолиза са били докладвани във връзка с терапията с ентакапон при контролирани клинични проучвания, при които лечението с ентакапон е било прекъснато рязко. След разрешаването за употреба



лекарствения продукт, са били докладвани изолирани случаи на НМС след рязко намаляване на дозата или спиране на ентакапон или други допаминергични лекарства. Ако е необходимо, спирането на ентакапон и другите допаминергични лекарства трябва да стане постепенно и ако подобни признаци и/или симптоми се появят въпреки бавното понижение на дозата на ентакапон, може да се наложи повишение на дозата на леводопа.

Поради механизма си на действие, ентакапон може да окаже влияние върху метаболизма на лекарствени средства, съдържащи катехолова група и да потенциира тяхното действие. По тази причина ентакапон трябва да се предписва внимателно при болни, третирани с лекарствени продукти, метаболизирани от катехол-О-метил трансферазата (COMT), напр. rimiterole, isoprenaline, adrenaline, noradrenaline, dopamine, dobutamine, alphamethyldopa и apomorphine (вж. раздел 4.5. Взаимодействие с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие).

Ентакапон се прилага винаги като допълнително средство към лечението с леводопа. По тази причина предупрежденията, валидни за лечение с леводопа, трябва да се имат предвид и при терапията с ентакапон. Ентакапон повишава бионаличността на леводопа от стандартните levodopa/benserazide препарати с 5-10% повече, отколкото от стандартните levodopa/carbidopa препарати. Следователно, при добавяне на ентакапон към лечението на пациенти, приемащи стандартни levodopa/benserazide препарати, са възможни по-чести прояви на нежелани допаминергични ефекти (вж. също така раздел 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Следователно, с оглед намаляване на свързаните с леводопа допаминергични странични ефекти, често е необходимо адаптиране на дозата на леводопа през първите няколко дни до първите няколко седмици след започване на лечението с ентакапон (вж. раздели 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Ентакапон може да влоши предизвиканата от леводопа ортостатична хипотония. Препаратът трябва да се прилага внимателно при пациенти, приемащи други лекарствени средства, които биха могли да предизвикат ортостатична хипотония.

При клинични проучвания, е установена по-голяма честота на нежеланите допаминергични ефекти, напр. дискинезия при болни, приемали ентакапон и допаминови агонисти (като bromocriptine), selegiline или amantadine в сравнение с тези, при които лекарственият продукт е бил комбиниран с плацебо. В началото на лечението с ентакапон може да се наложи адаптиране на дозировката на другите антипаркинсонови медикаменти.

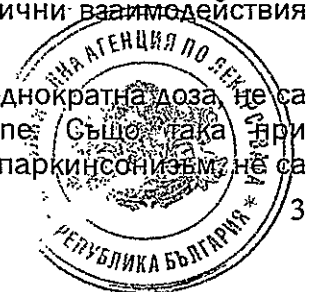
Ентакапон, прилаган едновременно с леводопа се свързва със сънливост и епизоди на внезапно заспиване при пациенти с болест на Паркинсон, поради което е необходимо повишено внимание при шофиране и работа с машини (вж. също раздел 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини).

При пациенти с диария се препоръчва да се следи теглото, за да се избегне потенциална значителна загуба на тегло.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не са докладвани взаимодействия между ентакапон и карбидопа при прилагане на препоръчвания лечебен план. Не са проучвани фармакокинетични взаимодействия с benserazide.

При клинични проучвания на здрави доброволци с прием на еднократна доза не са установени взаимодействия между ентакапон и imipramine. Също така при проучвания с многократен прием на лекарството при болни с паркинсонизъм не са



отбелязани взаимодействия между ентакапон и selegiline. Все пак засега няма достатъчно натрупан опит по отношение на клиничната употреба на ентакапон с редица лекарствени продукти, включително MAO-A инхибитори, трициклични антидепресанти, инхибитори на обратния захват на норадреналина като desipramine, maprotiline и venlafaxine и лекарства, метаболизирани посредством COMT (напр. катехолови аналози: rimetrol, isoprenaline, noradrenaline, adrenaline, dopamine, dobutamine, alphamethyldopa, apomorphine, paroxetine). Не се препоръчва едновременно прилагане на ентакапон с тези лекарствени средства (вж. също така раздели 4.3. Противопоказания и 4.4. Специални предупреждения и предпазни за употреба).

Ентакапон може да се прилага едновременно със селегилин (селективен MAO-B), но дневната доза на селегилин не бива да превишава 10 mg.

Ентакапон образува хелатни комплекси с желязо в стомашно чревния тракт. Ентакапон и лекарствата, съдържащи желязо трябва да бъдат приемани разделно, в интервал от поне 2 до 3 часа (вж. раздел 4.8 Нежелани реакции).

Ентакапон се свързва с човешкия албумин на място за свързване II, където се свързват и някои други лекарствени продукти, в това число диазепам и ибупрофен. Не са били провеждани клинични проучвания за взаимодействието на диазепам с нестероидни противовъзпалителни лекарства. Според клинични проучвания *in vitro* не би следвало да се очаква значително изместване при прилагане на терапевтичните концентрации на лекарствения продукт.

Поради афинитет към цитохром P450 2C9 *in vitro* (вж. раздел 5.2 фармакокинетични свойства), е възможно потенциално взаимодействие на ентакапон с лекарства, чийто метаболизъм зависи от този изоензим, напр. S-варфарин. Все пак при проучване на лекарствени взаимодействия при здрави доброволци, ентакапон не променя плазмените нива на S-варфарин, докато AUC за R-варфарин нарастват средно с 18% [Cl₉₀ 11-26%]. INR стойностите нарастват средно с 13% [Cl₉₀ 6-19%]. Поради тази причина се препоръчва контрол на INR стойностите при започване на терапия с ентакапон при пациенти, лекувани с варфарин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

При проведени проучвания върху опитни животни не са отчетени тератогенни или първични токсични ефекти спрямо плода при наличие на нива на ентакапон, значително надвишаващи терапевтичните. Тъй като няма опит от използване на лекарството при бременни жени, ентакапон не трябва да се употребява по време на бременност.

Кърмене

Проучвания при опитни животни са показали, че ентакапон се излъчва чрез майчиното мляко. Не е изследвана безопасността на ентакапон при кърмачета. Жените не трябва да кърмят по време на лечение с ентакапон.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Прилагането на ентакапон съвместно с леводопа може да предизвика световъртеж и симптоматичен ортостатизъм. Поради това шофирането и работата с машини трябва да се извършват с повишено внимание.

Пациентите, лекувани с ентакапон и леводопа, които изпитват сънливост или епизоди на внезапно заспиване, следва да бъдат предупредени да се въздържат от



шофиране и дейности (напр. работа с машини), при които липсата на внимание може да изложи тях или околните на риск от сериозно нараняване или смърт, докато тези епизоди не отшумят (вж. също раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често срещаните странични ефекти, предизвикани от ентакапон, са свързани с допаминергичната активност и възникват най-често при започване на лечението. Понижаването на дозата на леводопа намалява тежестта и честотата на тези ефекти. Друга голяма група нежелани лекарствени реакции включва гастроинтестинални симптоми, като гадене, повръщане, коремни болки, запек или диария. Вследствие приема на ентакапон е възможна промяна в цвета на урината в червеникаво-кафяво, което е безвреден феномен.

Обикновено, нежеланите лекарствени реакции, предизвикани от ентакапон са леки до умерено изразени. Най-често срещаните странични ефекти, водещи до преустановяване на лечението с ентакапон, включват гастроинтестинални симптоми (напр. диария 2.5%) и повишени допаминергични нежелани ефекти на леводопа (напр. дискинезии 1.7%).

При употреба на ентакапон в сравнение с плацебо, в хода на клинични проучвания (406 пациента на ентакапон и 296 пациента на плацебо), значително по-често са отбелязвани дискинезии (27%), гадене (11%), диария (8%), коремни болки (7%) и сухота в устата (4.2%).

Някои от нежеланите ефекти като дискинезии, гадене и коремни болки може да се наблюдават по-често при прилагане на по-високи дози ентакапон (1400 до 2000 mg дневно), отколкото при по-ниски.

В таблицата са отразени нежеланите лекарствени реакции, които са докладвани както в хода клинични проучвания, така и при употребата на продукта след разрешаването за употреба.

Табл. 1* Нежелани лекарствени реакции

Психиатрични нарушения	
Чести:	Безсъние, халюцинации, обърканост, паронирия
Много редки:	Тревожност
Нарушения от страна на ЦНС и периферната нервна система	
Много чести:	Дискинезия
Чести:	Утежняване на паркинсонизма, замаяност, дистония, хиперкинезия
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Гадене
Чести:	Диария, коремна болка, сухота в устата, констипация, повръщане
Много редки:	Анорексия



Хепато-билиарни нарушения	
Рядко:	Отклонения в тестове за чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Рядко:	Еритематозен или макулопапулозен обрив
Много рядко:	Уртикария
Нарушения на пикочополовата система	
Много често:	Промяна в оцветяването на урината
Общи нарушения	
Често:	Умора, повишено потоотделяне, падания
Много рядко:	Понижение на теллото

*Нежеланите реакции са класифицирани според честотата, от най-честите към по-редките, според следната конвенция: Много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); необичайни (>1/1000, <1/100); редки (>1/10000, <1/1000), много редки (<1/10000), в това число изолирани случаи.

Докладвани са изолирани случаи на хепатит с холестатични прояви.

Ентакапон в комбинация с леводопа се свързва с изолирани случаи на повишена сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване.

Изолирани случаи на НМС са били докладвани след рязко понижение на дозата или прекъсване на лечението с ентакапон и други допаминергични продукти.

Докладвани са изолирани случаи на рабдомиолиза.

4.9 Предозиране

Не са докладвани случаи на предозиране с ентакапон. Максималната доза на лекарството, приложена при хора, е 2400 mg дневно. При остро предозиране лечението е симптоматично.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитор на катехол-О-метилтрансфераза, АТС код N 04BX02.

Ентакапон принадлежи към лекарствените продукти от нова терапевтична група, инхибитори на катехол-О-метилтрансферазата (COMT). Той представлява обратим, специфичен и предимно периферно действащ COMT инхибитор, предназначен за едновременно прилагане с препарати на леводопа. Ентакапон намалява метаболитната загуба на леводопа до 3-О-метилдопа (3-ОМД) посредством инхибиране на COMT ензима. В резултат на това се повишава АТС на леводопа. Увеличава се достъпното за мозъка количество на леводопа. Следователно ентакапон удължава клиничния отговор към леводопа.



Ентакапон инхибира СОМТ ензима предимно в периферните тъкани. Потискането на СОМТ в еритроцитите строго съответства на плазмените концентрации на ентакапон, което ясно показва обратимото инхибиране на СОМТ.

Клинични проучвания

В две двойно слепи проучвания, фаза III, 376 пациенти с паркинсонизъм и моторни флукутации, появяващи се при изчерпване ефекта на лекарствата в интервала между отделните приеми, са лекувани с ентакапон или с плацебо и леводопа/допадекарбоксилазен инхибитор. Получените резултати са отразени в таблица 2. При първото проучване дневните "ON"-фази (в часове) са отчетени по домашните дневници, а във второто е определен съответният процент.

Таблица 2: Клинични проучвания

Проучване I: Ежедневни "ON"- фази			
	Ентакапон (n = 85)	Плацебо (n = 86)	Разлика
	Средно (\pm S.D.)	Средно (\pm S.D.)	
Изходни стойности	9.3 \pm 2.2	9.2 \pm 2.5	
Седмици 8-24	10.7 \pm 2.2	9.4 \pm 2.6	1 ч. 20 мин. (8.3%) CI _{95%} 45 мин., 1ч. 56 мин.

Проучване II: Процентно съотношение на "ON"- фазите			
	Ентакапон (n = 103)	Плацебо (n = 102)	Разлика
Изходни стойности	60.0 \pm 15.2	60.8 \pm 14.0	
Седмици 8-24	66.8 \pm 14.5	62.8 \pm 16.80	4.5% (0 ч. 35 мин.) CI _{95%} 0.93%, 7.97%

Посочват се и съответни понижения в "OFF"-фазите

В първото проучване процентната промяна на изходните данни за "OFF"-фазите била – 24% в групата с ентакапон и 0% в групата с плацебо. Съответните данни във второто проучване били – 18% и - 5%.

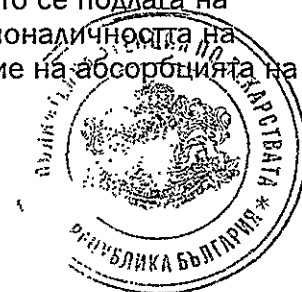
5.2 Фармакокинетични свойства

А) Обща характеристика на активното вещество

Абсорбция

Ентакапон се абсорбира с големи интра- и интериндивидуални различия. Максимални плазмени концентрации (C_{max}) обикновено се достигат около един час след прием на една таблетка ентакапон от 200 mg. Лекарството се подлага на екстензивен first-pass метаболизъм. След перорален прием бионаличността на ентакапон е около 35%. Храната не оказва значително влияние на абсорбцията на ентакапон.

Разпределение



След абсорбция в гастроинтестиналния тракт, ентакапон се разпределя бързо в периферните тъкани с обем на разпределение 20 литра в steady state ($V_{d_{ss}}$). Приблизително 92% от дозата се излъчва по време на бета-фазата с кратък полуживот от 30 минути. Общият клирънс на ентакапон е около 800 ml/min.

Ентакапон се свързва в значителна степен с плазмените протеини, главно с албумина. При терапевтични концентрации, несвързаното количество в човешката плазма е около 2.0%. В терапевтични концентрации, ентакапон не измества други лекарства, свързани в значителна степен с плазмените протеини (напр. варфарин, салицилова киселина, фенилбутазон или диазепам), както и не се измества значително при терапевтични или по-високи концентрации на тези лекарства.

Метаболизъм

Малко количество от ентакапон (E)-изомер се превръща в (Z)-изомер. (E)-изомерът съставлява 95% от AUC на ентакапон. (Z)-изомерът и следи от други метаболити съставляват останалите 5%.

Данните от *in vitro* проучвания с човешки микрозомални продукти сочат, че ентакапон инхибира цитохром P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Ентакапон показва слабо или никакво инхибиране на другите подгрупи от P450 изоензимите (CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2D6, CYP 3A и CYP 2C19) (вж. раздел 4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие).

Елиминиране

Елиминирането на ентакапон се осъществява главно посредством извън бъбречни метаболитни пътища. Установено е, че около 80-90% от приетата доза се излъчва чрез фецеса, въпреки, че това не е потвърдено при хора. Около 10-20% се излъчва чрез урината. Само следи от ентакапон са установени в урината в непроменено състояние. Основната част (95%) от продукта, излъчена чрез урината, е конюгирана с глюкуронова киселина. Само около 1% от метаболитите, които се откриват в урината са получени чрез окисляване.

Б) Характеристика на пациентите

Фармакокинетичните свойства на ентакапон са сходни както при млади, така и при пациенти в напреднала възраст. Метаболизмът на лекарствения продукт е забавен при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh, Class A and B), което води до увеличаване на плазмените концентрации на ентакапон, както във фазата на абсорбция, така и на елиминиране (вж. раздел 4.3. Противопоказания). Бъбречната недостатъчност не оказва влияние върху фармакокинетиката на ентакапон. Въпреки това, трябва да се обърне внимание на интервала между приема на отделните дози при болни на хемодиализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни от проведените общоприети проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократен прием, генотоксичност и канцерогенност не отчитат особен риск от прилагането на препарата при хора. При проучванията за токсичност при многократен прием се наблюдава анемия, която най-вероятно се дължи на възможността за образуване на желязни хелатни комплекси от ентакапон. По отношение на проучванията за репродуктивна токсичност, е отчетено намаляване теглото на плода и леко закъснение в костното развитие при зайци, системно третирани с препарата в терапевтични дози.



6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетна маса:

Microcrystalline cellulose, mannitol, croscarmellose sodium, hydrogenated vegetable oil, magnesium stearate,

Филмово покритие:

Hypromellose, polysorbate 80, glycerol 85%, sucrose, yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), titanium dioxide (E171).

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Няма.

6.5. Данни за опаковката

Кафяви стъклени банки (хидролитичен клас III), с бели защитени капачки от полиетилен с висока плътност, съдържащи 30 филмирани таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални изисквания

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Novartis Pharma Services Inc.
Lichtstrasse 35,
CH - 4056, Basel,
Switzerland

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

20000471

9. Дата на първото разрешаване за употреба: Ноември 1999 г.

10. Дата на последна редакция на текста: 20.01.2005 г.

