

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMYLAN-ENTACAPONE

Comprimés d'entacapone, USP

200 mg

Adjuvant à la lévodopa et inhibiteur de la DDC / Inhibiteur de la COMT

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke (Ontario)
M8Z 2S6

DATE DE PRÉPARATION :
Le 11 février 2014

Numéro de contrôle : 171724

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr MYLAN-ENTACAPONE

Comprimés d'entacapone, USP

200 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Adjuvant à la lévodopa et inhibiteur de la DDC / Inhibiteur de la COMT

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MYLAN-ENTACAPONE (entacapone) est un inhibiteur sélectif de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) à action réversible et surtout périphérique. MYLAN-ENTACAPONE n'a aucune propriété antiparkinsonienne en soi et est conçu pour être administré en association avec des préparations de lévodopa.

La COMT catalyse le transfert du groupement méthyle de la S-adenosyl-L-méthionine à la place du groupement phénolique sur les substrats qui ont un noyau catéchol. Parmi les substrats physiologiques de cette enzyme figurent la dihydroxyphénylalanine (dopa), les catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline) et leurs métabolites hydroxylés. En présence d'un inhibiteur de la dopadécarboxylase (IDDC), la COMT devient la principale enzyme responsable de la biotransformation de la lévodopa en 3-O-méthylidopa (3-OMD).

On pense que le mode d'action de l'entacapone est lié à la capacité de cet agent d'inhiber la COMT et, par conséquent, d'altérer le comportement pharmacocinétique de la lévodopa plasmatique. L'administration d'entacapone en association avec de la lévodopa et un IDDC (carbidopa ou bensérazide) entraîne un ralentissement encore plus important de la dégradation de la lévodopa dans les tissus périphériques attribuable à l'inhibition de la biotransformation de cette substance en 3-OMD par la voie de la COMT. Cet effet se traduit par l'obtention d'un taux de lévodopa plasmatique plus soutenu. On pense qu'à une fréquence donnée d'administration de la lévodopa, on obtiendrait un taux de lévodopa plasmatique plus soutenu qui se traduirait par une stimulation dopaminergique plus soutenue dans le cerveau, donc par un plus grand effet sur les signes et symptômes de la maladie de Parkinson (MP).

Toutefois, l'obtention d'un taux de lévodopa plus élevé occasionne également plus d'effets indésirables et exige parfois la réduction de la dose de lévodopa administrée.

Chez l'animal, l'entacapone s'est révélé capable d'inhiber l'activité centrale de la COMT bien qu'il pénètre très peu dans le système nerveux central (SNC). Chez l'homme, l'entacapone inhibe l'enzyme COMT dans les tissus périphériques. Les effets de l'entacapone sur l'activité centrale de la COMT n'ont pas été étudiés chez l'être humain.

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

Effet de l'entacapone sur l'activité de la COMT dans les érythrocytes

Les résultats d'études portant sur des volontaires sains et des sujets atteints de la MP révèlent que l'administration d'entacapone par voie orale entraîne une inhibition réversible et proportionnelle à la dose administrée de l'activité de la COMT dans les érythrocytes humains. Suivant l'administration de doses uniques de 200 et 800 mg d'entacapone, l'inhibition maximale de l'activité de la COMT dans les érythrocytes s'établissait à 64 % et 82 % respectivement.

Effet de l'entacapone sur le comportement pharmacocinétique de la lévodopa et de ses métabolites

L'administration de 200 mg d'entacapone en concomitance avec l'association lévodopa-carbidopa se traduit par une augmentation d'environ 35 % de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations de lévodopa et par un allongement de la demi-vie de cette substance allant de 1,3 à 2,4 h. En général, la prise d'entacapone n'affecte pas la concentration plasmatique maximale moyenne de lévodopa ni le délai d'obtention de ce pic (T_{max} de 1 h). L'effet thérapeutique se fait sentir après l'administration de la première dose et se maintient pendant le traitement de longue durée.

Dans le cadre d'une étude dose-effet portant sur des patients atteints de la MP, l'effet maximal a été obtenu après l'administration d'une dose unique de 200 mg d'entacapone. L'emploi de doses supérieures à 200 mg n'a pas entraîné d'augmentation supplémentaire de la biodisponibilité de la lévodopa.

D'après les résultats d'études qui portaient sur des volontaires sains et des sujets atteints de la MP, la biotransformation de la lévodopa en 3-OMD diminue de façon proportionnelle à la dose d'entacapone administrée. Chez les patients atteints de la MP, l'emploi d'entacapone sur une longue période (à raison de 200 mg, de 3 à 10 fois par jour) entraîne une diminution de l'ASC de la 3-OMD allant de 42 à 61 %.

COMPORTEMENT PHARMACOCINÉTIQUE ET MÉTABOLISME DE L'ENTACAPONE

L'entacapone présente un comportement pharmacocinétique linéaire à des doses allant de 5 à 200 mg. L'administration de doses uniques d'entacapone égales ou supérieures à 400 mg dans le cadre d'une étude dose-effet chez des patients atteints de la MP s'est traduite par une légère perte de la linéarité de l'ASC. Le comportement pharmacocinétique de l'entacapone n'est pas affecté par l'administration concomitante d'une association lévodopa-IDDC.

Absorption

L'absorption de l'entacapone varie considérablement entre patients et chez un même patient.

L'entacapone est rapidement absorbé dans les voies gastro-intestinales, et son taux plasmatique atteint sa valeur maximale (C_{max}) dans un délai d'environ 1 heure. Ce médicament est largement métabolisé à son premier passage dans le foie et sa biodisponibilité s'établit à environ 35 % après l'administration d'une dose de 200 mg par voie orale. La C_{max} consécutive à l'administration d'une seule dose de 200 mg d'entacapone est d'environ 1,2 $\mu\text{g/mL}$. La prise d'aliments n'affecte pas l'absorption de l'entacapone de façon significative.

Distribution et liaison aux protéines

Après l'injection d'entacapone par voie intraveineuse (i.v.), le volume de distribution de ce médicament à l'état d'équilibre est faible (20 L). L'entacapone ne se distribue pas largement dans les tissus à cause de sa grande affinité pour les protéines plasmatiques. D'après les résultats d'essais *in vitro*, le taux de liaison de l'entacapone aux protéines plasmatiques est de 98 % sur l'éventail des concentrations allant de 0,4 à 50 $\mu\text{g/mL}$. L'entacapone se lie surtout à l'albumine sérique.

Métabolisme et élimination

L'entacapone est très largement métabolisé, surtout dans le foie. Chez l'être humain, l'entacapone est biotransformé, principalement par isomérisation, en isomère *cis*, puis par glucuronidation directe du composé mère et de l'isomère *cis*; le glucuroconjugué est inactif.

L'élimination de l'entacapone est assurée principalement par des voies métaboliques non rénales. On évalue qu'entre 80 et 90 % de la dose administrée sont excrétés dans les fèces, mais cette évaluation n'a pas été confirmée chez l'être humain. Entre 10 et 20 % environ de la dose sont excrétés dans l'urine.

L'entacapone sous forme inchangée n'est présent qu'à l'état de trace dans l'urine. La majeure partie (95 %) du médicament excrété dans l'urine est conjuguée à l'acide glucuronique. Environ 1 % seulement des métabolites récupérés dans l'urine sont produits par oxydation.

La clairance corporelle totale de l'entacapone consécutive à l'administration par voie i.v. est d'environ 800 mL/min. L'entacapone a une courte demi-vie d'élimination; la demi-vie β est d'environ 0,5 h et la demi-vie γ d'environ 2,5 h. La phase β est plus importante, tandis que la phase γ représente environ 8 % de l'ASC consécutive à l'administration par voie i.v..

Insuffisance hépatique

Le métabolisme de l'entacapone est plus lent chez la personne atteinte d'insuffisance hépatique légère ou modérée (stades A et B de Child-Pugh) attribuable à une affection cirrhotique. Chez l'insuffisant hépatique, l'ASC et la C_{max} sont environ deux fois plus élevées que chez le volontaire sain d'âge correspondant. Comme il n'existe pas de données tirées d'essais cliniques à l'appui d'un schéma posologique sûr et efficace chez l'insuffisant hépatique, il ne faut pas administrer d'entacapone en présence d'insuffisance hépatique (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Insuffisance rénale

On a étudié le comportement pharmacocinétique de l'entacapone chez des volontaires sains et des sujets dont la fonction rénale était modérément (Cl_{cr} de 0,60 à 0,89 mL/sec/1,73 m²) ou gravement (Cl_{cr} de 0,20 à 0,44 mL/sec/1,73 m²) altérée. Le comportement pharmacocinétique de l'entacapone consécutif à la prise d'une dose orale unique de 200 mg ne change pas de façon significative en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave.

Âge, sexe et appartenance raciale

Le comportement pharmacocinétique de l'entacapone ne varie pas selon l'âge du patient. Aucune étude en bonne et due forme n'a été menée en vue d'évaluer l'effet du sexe des patients sur le comportement pharmacocinétique de l'entacapone. La vaste majorité des participants aux essais cliniques étant de race blanche (seulement 4 Noirs ont participé à un essai mené aux États-Unis et aucun Asiatique n'a participé aux essais cliniques), on ne peut pas tirer de conclusion sur les effets du traitement par l'entacapone dans d'autres populations que les sujets de race blanche.

Évaluation des interactions médicamenteuses éventuelles

Effet de l'entacapone sur le métabolisme d'autres médicaments

Liaison aux protéines : L'entacapone se fixe aux protéines dans une forte proportion (98 %). Les résultats d'essais *in vitro* ont indiqué que, présent en concentrations thérapeutiques, l'entacapone ne déloge pas les médicaments qui se lient aux protéines plasmatiques dans une forte proportion (p. ex., la warfarine, l'acide salicylique, la phénylbutazone et le diazépam). En revanche, aucun de ces médicaments présents en concentrations thérapeutiques ne déloge de façon marquée l'entacapone fixé aux protéines plasmatiques.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de bioéquivalence de type croisé avec double permutation et dose unique a été menée auprès de volontaires de sexe masculin, en santé et à jeun (n=28), auxquels on a administré 1 comprimé de 200 mg dans le but de comparer les comprimés Mylan-Entacapone (entacapone, Mylan Pharmaceuticals ULC) à 200 mg aux comprimés Comtan[®] (entacapone, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) à 200 mg. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

[Tableau pour les études à dose unique]

Entacapone (1 x 200 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Comprimés Mylan-Entacapone à 200 mg *	Comprimés Comtan* à 200 mg †	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng*hr/ mL)	1702,756 1732,823 (19,084)	1764,744 1791,439 (17,591)	96,49	92,80-100,32
ASC _I (ng*hr/ mL)	1744,751 1773,555 (19,561)	1800,609 1827,104 (17,294)	96,90	93,18-100,77
C _{max} (ng/mL)	1401,208 1496,385 (34,999)	1449,812 1552,526 (38,805)	96,65	84,36-110,72
T _{max} [§] (hr)	0,750 (0,330-4,000)	1,125 (0,330-4,000)		
T _½ ^ε (hr)	0,787 (80,006)	0,784 (89,189)		

* Mylan-Entacapone en comprimés à 200 mg fabriqué pour Mylan Pharmaceuticals ULC, Toronto, Canada.

† Pr Comtan* en comprimés à 200 mg, (Fabriqué par Orion Corporation, Espoo, Finlande, pour Novartis Pharmaceuticals, Canada) a été acheté au Canada.

§ Exprimé en tant que valeur médiane (marge).

ε Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

L'efficacité de l'entacapone en tant qu'adjuvant à l'association lévodopa-IDDC dans le traitement de la MP a été démontrée dans le cadre de 3 essais multicentriques distincts, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlés par placebo, d'une durée de 24 semaines, qui portaient sur 676 patients atteints de la MP d'intensité légère ou modérée (cote moyenne sur l'échelle de Hoehn et Yahr allant de 1,5 à 3). Les participants à 2 de ces essais (essai Nordic Study et essai SEESAW mené en Amérique du Nord) étaient atteints d'une forme fluctuante de la maladie, caractérisée par des phases « on » documentées (fonctionnement moteur relativement bon) et « off » (fonctionnement moteur relativement mauvais), malgré une dopathérapie optimale. Les fluctuations motrices ne constituaient pas un critère d'admission au troisième essai (essai CELOMEN mené conjointement par l'Allemagne et l'Autriche). En moyenne, les patients dont l'état a été évalué recevaient un traitement associant la lévodopa à un IDDC depuis 8,3 ans, et 86 % d'entre eux recevaient d'autres agents antiparkinsoniens (agonistes dopaminergiques, sélégiline, amantadine, agents anticholinergiques) en plus d'une association lévodopa-IDDC.

Dans le cadre des 2 essais portant sur des cas de MP caractérisée par des fluctuations motrices de fin de dose malgré une dopathérapie optimale, les participants ont reçu un placebo (n = 188) ou 200 mg d'entacapone (n = 188) suivant une répartition aléatoire, en association avec chaque prise de lévodopa-IDDC (carbidopa ou bensérazide; moyenne de 4 à 6 prises par jour). Le volet à double insu de ces essais a duré 6 mois. Les participants devaient noter régulièrement la durée des phases « on » et « off » dans un journal pendant toute la durée des essais. Le principal paramètre d'évaluation considéré pendant l'essai Nordic Study était la durée totale moyenne des phases « on » consignées dans le journal au cours d'une journée de 18 h, tandis que dans le cadre de l'essai SEESAW, il s'agissait de la proportion des heures de veille passées en phase « on » par tranche de 24 h.

Outre les paramètres principaux, les paramètres d'efficacité secondaires étaient l'évaluation de la durée des phases « off », l'évaluation de l'état des patients au moyen de certaines sous-sections de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (échelle UPDRS), l'évaluation globale de l'état clinique par l'investigateur et le patient, l'évaluation subjective de la capacité fonctionnelle globale en présence de MP sur une échelle de 1 à 7 et celle des variations de la dose de lévodopa-IDDC administrée quotidiennement. Les valeurs des principaux paramètres d'efficacité obtenues pendant ces 2 essais figurent au Tableau 1.

TABLEAU 1 : Principaux paramètres d'efficacité : durée des phases « on » pendant les heures de veille (essai Nordic); pourcentage des heures de veille en phase « on » (essai SEESAW)

Essai Nordic			
	Placebo (n = 86) Moyenne (± ET)	Entacapone (n = 85) Moyenne (± ET)	Différence
Valeurs initiales*	9,2 ± 2,5	9,3 ± 2,2	
Semaines 8 à 24*¶	9,4 ± 2,6	10,7 ± 2,2	80 min (8,3 %) IC _{95 %} de 45 min à 1h56 min
Essai SEESAW			
	Placebo (n = 102)	Entacapone (n = 103)	Différence
Valeurs initiales**	60,8 ± 14,0	60,0 ± 15,2	
Semaines 8 à 24**‡	62,8 ± 16,8	66,8 ± 14,5	4,5 % (0h 35 min) IC _{95 %} de 0,93 à 7,97 %

* Durée quotidienne des phases « on » (en h); ¶ : Moyenne des valeurs obtenues les 8^e, 16^e et 24^e semaines suivant la définition du paramètre fournie dans le protocole. ET : écart-type.

** Proportion (%) du temps de veille passé en phase « on »; ‡ : Moyenne des valeurs obtenues les 8^e, 16^e et 24^e semaines suivant la définition du paramètre fournie dans le protocole.

L'âge et le poids des patients, de même que la gravité de la MP au début de l'essai, la dose de lévodopa administrée et les autres médicaments administrés en concomitance, comme les agonistes dopaminergiques ou la sélégiline, n'ont pas modifié les effets du traitement sur la durée des phases « on ».

Un raccourcissement correspondant et significatif des phases « off » a également été observé. La différence de durée des phases « off » à l'état de veille s'établissait à -1,3 et 0 h respectivement dans les groupes traité et témoin de l'essai Nordic et à -1,2 et -0,3 h respectivement dans les groupes traité et témoin de l'essai SEESAW.

Sevrage de l'entacapone : Dans le cadre de l'essai SEESAW, le sevrage brusque de l'entacapone, sans modification de la dose de lévodopa-carbidopa, a entraîné une aggravation significativement plus importante des fluctuations motrices que l'arrêt du placebo. Dans certains cas, les symptômes étaient légèrement plus graves qu'au début de l'essai, mais ils sont revenus à peu près à ce qu'ils étaient au départ dans les 2 semaines qui ont suivi l'augmentation de la dose de lévodopa de 80 mg en moyenne. De même, on a observé une aggravation semblable des symptômes de la MP chez les participants à l'essai Nordic qui avaient été sevrés de l'entacapone, comme en témoignaient les résultats de l'évaluation menée 2 semaines plus tard. À ce moment-là, on avait augmenté la dose de lévodopa d'environ 50 mg et les symptômes étaient à peu près de même intensité qu'au début de l'essai.

Comme ce fut le cas pour les participants aux deux autres essais, les participants au troisième essai comparatif (essai CELOMEN, Allemagne et Autriche) ont reçu 200 mg d'entacapone ou un placebo en association avec chaque dose de lévodopa-IDDC (jusqu'à 10 fois par jour). L'essai CELOMEN visait principalement à vérifier l'innocuité du traitement à l'essai. Les paramètres d'évaluation de l'efficacité étaient les résultats obtenus dans les sections II et III de l'échelle UPDRS et la durée quotidienne totale des phases « on » (voir le Tableau 2).

TABLEAU 2 : Paramètres d'évaluation : évaluation sur l'échelle UPDRS et durée des phases « on » pendant les heures de veille (essai CELOMEN)

UPDRS - Activités de la vie quotidienne*			
	Placebo (n = 104) Moyenne (± ET)	Entacapone (n = 191) Moyenne (± ET)	Différence
Valeurs initiales	12,0 ± 5,8	12,4 ± 6,1	
Semaine 24	12,4 ± 6,5	11,1 ± 6,3	-1,35 IC ₉₅ % de -2,54 à -0,16
UPDRS - Capacité motrice*			
	Placebo (n = 102)	Entacapone (n = 190)	Différence
Valeurs initiales	24,1 ± 12,1	24,9 ± 12,9	
Semaine 24	24,3 ± 12,9	21,7 ± 12,1	-2,83 IC ₉₅ % de -4,95 à -0,71
Durée des phases « on » pendant les heures de veille (Journal du patient)**			
	Placebo (n = 60)	Entacapone (n = 114)	Différence
Valeurs initiales	10,1 ± 2,5	10,2 ± 2,6	
Semaine 24	10,6 ± 3,0	11,8 ± 2,7	1,08 IC ₉₅ % de 0,13 à 2,03

* Population totale; variation du score à la fin de l'étude

** Patients ayant des fluctuations motrices et recevant de 5 à 10 doses

INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE

MYLAN-ENTACAPONE est indiqué à titre d'adjuvant à l'association lévodopa-carbidopa ou lévodopa-bensérázide dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique caractérisée par l'épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose (voir la section PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Essais cliniques).

L'efficacité de MYLAN-ENTACAPONE n'a pas été systématiquement évaluée chez des patients souffrant de maladie de Parkinson idiopathique qui n'éprouvent pas d'épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose.

Comme MYLAN-ENTACAPONE doit être employé en concomitance avec une association lévodopa-IDDC, les renseignements posologiques complets relatifs aux associations lévodopa-carbidopa et lévodopa-bensérazide doivent être pris en compte quand MYLAN-ENTACAPONE est ajouté au schéma thérapeutique.

CONTRE-INDICATIONS

- MYLAN-ENTACAPONE est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité connue à l'entacapone ou à l'un ou l'autre des excipients (voir la section RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES – Composition, pour une liste complète des ingrédients).
- MYLAN-ENTACAPONE est contre-indiqué en présence d'insuffisance hépatique.
- MYLAN-ENTACAPONE ne doit pas être administré en association avec des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (MAO) (p.ex., phénelzine et tranylcypromine). Comme les préparations renfermant un inhibiteur sélectif de la MAO-A et un inhibiteur sélectif de la MAO-B donnent lieu à l'inhibition non sélective de la MAO, elles ne doivent pas être administrées en concomitance avec MYLAN-ENTACAPONE et des préparations de lévodopa. Il faut cesser l'emploi de tout inhibiteur non sélectif de la MAO au moins deux semaines avant d'entreprendre un traitement par l'entacapone. Si l'on associe MYLAN-ENTACAPONE et la levodopa à un inhibiteur sélectif de la MAO-B, il ne faut pas dépasser les doses recommandées de l'inhibiteur de la MAO (p. ex., 10 mg/j de sélégiline) (voir la section **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**, Sélégiline).
- MYLAN-ENTACAPONE ne doit pas être administré chez les patients dont les résultats des analyses cliniques ou des épreuves de laboratoire indiquent la présence d'une maladie cardiovasculaire, endocrinienne, hématologique, pulmonaire (y compris l'asthme bronchique) ou rénale décompensées.
- MYLAN-ENTACAPONE est contre-indiqué chez les patients qui présentent des antécédents de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ou de rhabdomyolyse atraumatique.

- MYLAN-ENTACAPONE ne doit pas être utilisé lorsque l'administration d'une amine sympathomimétique est contre-indiquée.
- MYLAN-ENTACAPONE est contre-indiqué en présence de phéochromocytome en raison de l'augmentation du risque de crise hypertensive.
- MYLAN-ENTACAPONE ne doit pas être administré chez les patients atteints d'un glaucome à angle fermé.
- MYLAN-ENTACAPONE ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent des lésions cutanées douteuses non diagnostiquées ou des antécédents de mélanome, étant donné que la lévodopa peut accélérer l'évolution d'un mélanome malin.

MISES EN GARDE

Accès de sommeil subits

Des patients recevant MYLAN-ENTACAPONE (entacapone) en association avec de la lévodopa et un IDDC et/ou d'autres agents dopaminergiques ont déclaré s'être subitement endormis pendant l'exécution d'activités de la vie quotidienne. Dans certains cas, ces accès de sommeil sont survenus lors de la conduite d'une voiture, ce qui s'est parfois soldé par un accident. Bien que certains de ces patients aient signalé de la somnolence pendant leur traitement par MYLAN-ENTACAPONE en association avec de la lévodopa et un IDDC, d'autres déclarent n'avoir éprouvé aucun symptôme avant-coureur (p. ex., une somnolence excessive), et qu'ils étaient éveillés jusqu'au moment de l'incident.

Le médecin traitant est tenu d'aviser son patient de ces rapports d'accès de sommeil subits, en soulignant qu'ils NE SE PRODUISENT PAS uniquement en début de traitement. Il doit également informer le patient que ces accès peuvent survenir de façon soudaine, sans signes avant-coureurs, et s'enquérir de l'existence de tout facteur pouvant en accroître le risque lors de la prise de MYLAN-ENTACAPONE en association avec de la lévodopa et un IDDC, comme la prise d'autres médicaments ou la présence de troubles du sommeil. À la lumière de ces rapports de somnolence et d'accès de sommeil subits (précédés ou non de somnolence), le médecin doit mettre le patient en garde contre l'utilisation de machines dangereuses et la conduite d'un véhicule motorisé lors de la prise de MYLAN-ENTACAPONE en association avec de la lévodopa et un IDDC. En cas de somnolence ou d'accès de sommeil subits, le patient doit s'abstenir de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine et communiquer immédiatement avec son médecin (voir la section PRÉCAUTIONS - Renseignements destinés aux patients).

Des accès de sommeil subits survenant pendant l'exécution d'activités de la vie quotidienne ont également été signalés chez des patients traités par d'autres agents dopaminergiques. Le fait de substituer l'un de ces derniers à l'entacapone ne permettrait donc pas nécessairement d'atténuer les symptômes de tels incidents.

Bien qu'une réduction de la dose diminue manifestement le degré de somnolence, on ne dispose pas de suffisamment de données pour confirmer qu'une telle démarche permet de prévenir la survenue d'accès de sommeil pendant l'exécution d'activités de la vie quotidienne.

Pour le moment, on ignore la cause exacte de ce phénomène. On sait toutefois que la maladie de Parkinson s'accompagne souvent d'altérations de l'architecture du sommeil, lesquelles se traduisent par une somnolence diurne excessive ou des accès de sommeil, et que les agents dopaminergiques peuvent également entraîner de la somnolence.

Peau

Mélanome : Certaines études épidémiologiques ont démontré que, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, le risque de mélanome est plus élevé (de 2 à 6 fois environ) que dans la population générale. On n'a pas clairement établi si le risque accru observé était attribuable à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, comme la prise d'antiparkinsoniens. Pour les raisons mentionnées ci-dessus, on recommande aux patients et aux professionnels de la santé de chercher à dépister la présence d'un mélanome à intervalles réguliers fréquents, pendant le traitement par entacapone*, *quelle que soit* l'indication pour laquelle on utilise ce médicament (voir la section PRÉCAUTIONS - Renseignements destinés aux patients). Idéalement, les patients devraient se soumettre périodiquement à des épreuves de dépistage dermatologique effectuées par des professionnels dûment formés (p. ex., des dermatologues).

Cancer de la prostate

Dans le cadre d'essais cliniques, des cas de cancer de la prostate ont été signalés chez des hommes âgés durant un traitement par l'entacapone employé en concomitance avec une association lévodopa-carbidopa. On ignore la pertinence clinique de cet effet indésirable (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Il est donc conseillé aux médecins d'évaluer, chez les hommes, la présence de symptômes et de facteurs de risque du cancer de la prostate avant la mise en route du traitement par l'entacapone et régulièrement par la suite. Les médecins devraient également souligner à leurs patients l'importance d'un dépistage régulier du cancer de la prostate pendant un traitement prolongé par l'entacapone (voir la section PRÉCAUTIONS – Renseignements destinés aux patients).

Médicaments métabolisés par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT)

La prise d'une dose unique de 400 mg d'entacapone en association avec l'administration i.v. d'isoprénaline (isoprotérénol) ou d'épinéphrine, sans prise simultanée de lévodopa-IDDC, s'est traduite dans l'ensemble par une augmentation maximale moyenne de la fréquence cardiaque d'environ 50 % et 80 % respectivement pendant la perfusion d'isoprénaline et d'épinéphrine par rapport au groupe placebo.

Par conséquent, tout médicament métabolisé par la COMT, comme l'isoprotérénol, l'épinéphrine, la norépinéphrine, la dopamine, la dobutamine, l'alpha-méthylidopa, l'apomorphine, l'isoéthérine et le bitolterol, doit être employé avec prudence chez le patient qui reçoit de l'entacapone, peu importe la voie d'administration (y compris l'inhalation), car l'interaction entre ces produits et l'entacapone peut entraîner une accélération de la fréquence cardiaque, d'éventuelles arythmies et des fluctuations excessives de la tension artérielle.

Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses, un cas de tachycardie ventriculaire a été observé chez un volontaire sain de sexe masculin âgé de 32 ans qui avait reçu de l'épinéphrine par perfusion et de l'entacapone par voie orale. Le traitement de ce cas a exigé l'emploi de propranolol. L'existence d'un lien causal entre l'arythmie et la prise d'entacapone semble probable, mais ne peut être établie avec certitude.

Perte de poids anormale

Dans certains cas isolés, une combinaison d'anorexie, d'asthénie et de perte de poids progressant dans un laps de temps relativement court a été signalée avant la survenue d'une élévation des enzymes hépatiques et de graves effets indésirables hépatiques. En présence d'une anorexie, d'une asthénie et d'une perte de poids progressant dans un laps de temps relativement court, on doit envisager de soumettre le patient à un examen médical général incluant une évaluation de la fonction hépatique (voir la section PRÉCAUTIONS - Diarrhée et perte de poids).

Système cardiovasculaire

Dans le cadre d'essais cliniques, des cas d'infarctus du myocarde et d'autres cardiopathies ischémiques ont été signalés durant un traitement par l'entacapone employé en concomitance avec une association lévodopa-IDDC (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Le traitement par l'entacapone doit donc être administré avec prudence aux patients présentant une cardiopathie ischémique ou des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Durant la période d'ajustement posologique initiale, il importe de surveiller étroitement la fonction cardiaque des patients ayant déjà subi un infarctus du myocarde ou qui présentent une arythmie auriculaire, nodale ou ventriculaire résiduelle; cette surveillance doit être effectuée dans un service de soins cardiaques intensifs.

On recommande de procéder périodiquement à l'évaluation de la fonction cardiovasculaire des patients lors d'un traitement prolongé par l'entacapone.

PRÉCAUTIONS

Généralités

On recommande de procéder périodiquement à l'évaluation des fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale du patient lors d'un traitement prolongé par MYLAN-ENTACAPONE employé en concomitance avec une association lévodopa-IDDC.

MYLAN-ENTACAPONE potentialise les effets de la lévodopa. Par conséquent, il peut être nécessaire d'adapter la dose de lévodopa administrée pendant les premiers jours ou les premières semaines qui suivent le début du traitement par MYLAN-ENTACAPONE, afin d'atténuer les réactions indésirables causées par la stimulation dopaminergique qu'engendre la lévodopa, comme les dyskinésies, les nausées, les vomissements et les hallucinations.

Comme MYLAN-ENTACAPONE n'a aucune propriété antiparkinsonienne en soi, ce produit ne doit être employé qu'en tant qu'adjuvant aux associations lévodopa-carbidopa ou lévodopa-bensérazide. Lors de l'utilisation de MYLAN-ENTACAPONE, on doit donc tenir compte des mises en garde et précautions relatives à l'emploi des associations lévodopa-carbidopa ou lévodopa-bensérazide.

Si on interrompt l'administration de MYLAN-ENTACAPONE, il faut adapter la posologie relative aux autres antiparkinsoniens employés, surtout la lévodopa, afin d'obtenir une maîtrise suffisante des symptômes parkinsoniens (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Syndrome malin des neuroleptiques

La survenue d'un complexe de symptômes évocateur du syndrome malin des neuroleptiques (SMN), caractérisé par l'élévation de la température corporelle, la rigidité musculaire, l'altération de la conscience (p. ex., agitation, confusion, coma), des troubles du système autonome (tachycardie, labilité de la tension artérielle) et l'élévation du taux de CPK, a été signalé par suite du sevrage, de la modification ou d'une

réduction rapide de la dose du traitement antiparkinsonien. Il se peut que l'on n'observe que quelques-uns de ces signes et symptômes chez un patient donné. En présence d'une forte fièvre ou d'une grave rigidité, il faut prendre en considération la possibilité d'un tel syndrome dans l'établissement du diagnostic.

Des cas comportant des signes et des symptômes semblables ont été signalés pendant le traitement par l'entacapone, surtout par suite d'une réduction rapide de la dose ou du sevrage de l'entacapone ou d'autres agents dopaminergiques. Étant donné la nature complexe de ces cas, il est difficile de se prononcer sur le rôle éventuel que la prise d'entacapone peut avoir joué dans la survenue de ces symptômes. Aucun cas de la sorte n'a été signalé après l'arrêt subit du traitement ou la réduction rapide de la dose d'entacapone pendant les essais cliniques.

Le prescripteur doit faire preuve de prudence lors de l'arrêt du traitement par l'entacapone. S'il est jugé nécessaire, le sevrage doit s'effectuer graduellement. Si l'on décide d'interrompre l'emploi de MYLAN-ENTACAPONE, il est recommandé de surveiller étroitement l'état du patient et d'adapter au besoin les autres traitements dopaminergiques. Si des signes ou des symptômes de sevrage apparaissent malgré la réduction graduelle de la dose d'entacapone, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de lévodopa. La réduction graduelle de la dose d'entacapone n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique.

Rhabdomyolyse

De rares cas de rhabdomyolyse secondaire à des dyskinésies graves ou au syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été observés chez des patients atteints de la MP. De très rares cas de rhabdomyolyse ont été signalés lors d'un traitement par l'entacapone.

Les symptômes associés à la rhabdomyolyse comprennent la douleur, la sensibilité et la faiblesse musculaires, les ecchymoses, l'élévation de la température corporelle, la rétention urinaire, la confusion et l'élévation du taux de CPK. On a observé une insuffisance rénale aiguë, complication grave de la rhabdomyolyse, chez certains patients dont la rhabdomyolyse est survenue pendant le traitement par l'entacapone.

Hypotension orthostatique et syncope

L'emploi de MYLAN-ENTACAPONE peut aggraver l'hypotension orthostatique attribuable à la dopathérapie. Il faut donc employer MYLAN-ENTACAPONE avec prudence chez le patient qui reçoit des médicaments pouvant causer de l'hypotension orthostatique. Lors des essais cliniques contrôlés, on a signalé au moins un épisode de syncope chez environ 1,2 % des patients qui recevaient 200 mg

d'entacapone et 0,8 % des patients qui recevaient un placebo. Les cas déclarés de syncope étaient généralement plus fréquents chez les sujets des 2 groupes de traitement qui avaient fait une crise hypotensive documentée.

Diarrhée et perte de poids

Dans le cadre des essais cliniques, des cas de diarrhée ont été signalés chez 60 des 603 patients (10,0 %) qui recevaient 200 mg d'entacapone et 16 des 400 patients (4,0 %) qui recevaient un placebo. Chez les patients traités par l'entacapone, la diarrhée était généralement légère ou modérée (8,6 %), mais elle a été considérée grave dans 1,3 % des cas. La diarrhée a entraîné le retrait de 10 des 603 participants (1,7 %) (1,2 % en raison de diarrhée légère ou modérée et 0,3 % pour cause de diarrhée grave). En général, cet effet indésirable disparaissait spontanément à l'arrêt du traitement. Il a toutefois exigé l'hospitalisation de 2 patients. D'habitude, la diarrhée survient dans un délai de 4 à 12 semaines après le début du traitement, mais elle peut aussi se manifester dès la première semaine ou encore plusieurs mois après le début du traitement. En présence de diarrhée, il est recommandé de surveiller étroitement le poids corporel du patient, car il se peut qu'on doive interrompre le traitement pour prévenir une perte de poids excessive (voir la section MISES EN GARDE – Perte de poids anormale).

Colite

Certains des patients ayant présenté de la diarrhée et une perte de poids pendant leur traitement par l'entacapone ont fait l'objet d'un diagnostic ultérieur de colite, à la suite d'une coloscopie et d'une biopsie (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Rapports postcommercialisation). Une diarrhée prolongée ou persistante, possiblement due à l'entacapone, peut constituer un signe de colite. En sa présence, il faut cesser l'administration du médicament et entreprendre les examens médicaux et un traitement appropriés.

Patients présentant une intolérance au fructose

Les comprimés MYLAN-ENTACAPONE contiennent du sucre. Par conséquent, les patients aux prises avec des troubles héréditaires rares comme une intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Dyskinésies

L'emploi de MYLAN-ENTACAPONE peut potentialiser les effets indésirables de la dopathérapie liés à la stimulation dopaminergique et entraîner des dyskinésies ou exacerber des dyskinésies existantes. Bien qu'une réduction de la dose de lévodopa puisse se traduire par l'atténuation de cet effet indésirable, de fréquentes dyskinésies ont persisté chez bon nombre des participants aux essais contrôlés, malgré une

telle mesure. Les dyskinésies ont suscité le retrait de 1,5 % des patients qui recevaient 200 mg d'entacapone et de 0,8 % des patients qui recevaient le placebo.

Troubles psychiatriques

La levodopa peut entraîner des troubles mentaux. Tous les patients traités par l'association lévodopa-IDDC en concomitance avec l'entacapone, et plus particulièrement les patients souffrant d'une psychose ou ayant des antécédents de psychose, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler la survenue potentielle d'une modification de l'état mental (p. ex., hallucinations et psychoses), d'une dépression avec tendances suicidaires et de tout comportement antisocial grave.

Changements de comportement : On doit aviser les patients et leurs aidants de se conformer aux directives posologiques fournies par le médecin. Il importe d'assurer une surveillance régulière des patients pour dépister l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et leurs aidants doivent être informés du fait que des troubles du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, des comportements sexuels excessifs, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent apparaître chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres médicaments dopaminergiques dont l'entacapone en association avec la lévodopa. Des données d'innocuité tirées de sources diverses, notamment de la documentation médicale, d'essais cliniques et d'analyses effectuées après la commercialisation du produit ont mis en évidence une tendance liée à l'emploi des agonistes dopaminergiques, soit une propension pour les patients à utiliser des doses excessives de ces médicaments pour maîtriser leurs symptômes moteurs.

Comme les patients peuvent ne pas être conscients de l'anormalité de certains de leurs agissements, il est important que les médecins demandent expressément aux patients et à leurs aidants de signaler toute modification des comportements habituels des patients; le cas échéant, une réévaluation du traitement est recommandée. Ces symptômes se sont généralement révélés réversibles après la réduction de la dose ou l'abandon du traitement (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Hallucinations : La dopathérapie a été associée à la survenue d'hallucinations chez les personnes atteintes de la MP. Pendant les essais cliniques, de telles hallucinations ont touché environ 4 % des patients qui recevaient 200 mg d'entacapone ou un placebo. Cet effet indésirable a entraîné l'arrêt du traitement et le retrait prématuré des participants aux essais chez 0,8 % des patients qui recevaient 200 mg d'entacapone et 0 % des patients qui recevaient le placebo. Les hallucinations ont exigé l'hospitalisation de 1,0 % et 0,3 % respectivement des patients des groupes entacapone et placebo.

Complications fibreuses

On a fait état de cas de fibrose rétropéritonéale, d'infiltrats pulmonaires, d'épanchement pleural et d'épaississement de la plèvre chez certains patients qui recevaient des agents dopaminergiques dérivés de l'ergot. Ces complications peuvent disparaître à l'arrêt du médicament, mais une résolution complète ne se produit pas dans tous les cas. Bien que l'on croie ces effets indésirables attribuables à la structure ergoline des composés mis en cause, on ignore si l'emploi d'autres médicaments non dérivés de l'ergot (p. ex., l'entacapone) qui stimulent l'activité dopaminergique peut occasionner de tels effets. Il convient de remarquer que l'incidence prévue des complications fibreuses est si faible que, même si la prise d'entacapone entraînait de telles complications à une fréquence similaire à celle des autres traitements dopaminergiques, il est peu probable que ces effets auraient été décelés dans une cohorte de la taille de celle qui a été exposée à l'entacapone. Au cours du développement clinique de l'entacapone, quatre cas de fibrose pulmonaire ont été signalés; 3 des patients touchés recevaient également du pergolide et 1, de la bromocriptine. Ces patients prenaient de l'entacapone depuis 7 à 17 mois.

Coloration anormale des urines, de la sueur et de la salive

L'emploi de MYLAN-ENTACAPONE peut entraîner une intensification inoffensive de la couleur des urines, qui peuvent devenir orange brunâtre, et aussi donner une coloration plus foncée à la sueur et à la salive.

Risque professionnel : ralentissement de la performance psychomotrice

L'emploi de MYLAN-ENTACAPONE en association avec la lévodopa peut occasionner des étourdissements et des manifestations d'orthostatisme. Il faut avertir les patients de ne pas faire fonctionner de machine, ni conduire de véhicule automobile jusqu'à ce qu'ils soient suffisamment sûrs que le traitement médicamenteux n'ait pas d'effet défavorable sur leur performance psychomotrice.

Le traitement par MYLAN-ENTACAPONE en association avec de la lévodopa peut influencer grandement la capacité de conduire un véhicule automobile ou d'utiliser des machines. Les patients traités par l'entacapone en association avec la lévodopa, et présentant de la somnolence et/ou des accès de sommeil subits doivent être incités à s'abstenir de conduire ou d'entreprendre des activités pour lesquelles une altération de la vigilance pourrait les exposer ou exposer autrui à un risque de blessure grave ou de mort (p. ex. lors de l'utilisation de machines), et ce, jusqu'à ce que ce que de tels épisodes aient cessé (voir la section MISES EN GARDE, Accès de sommeil subits).

Populations spéciales

Insuffisance hépatique

Le métabolisme de l'entacapone est plus lent chez la personne atteinte d'insuffisance hépatique légère ou modérée (stades A et B de Child-Pugh) attribuable à une affection cirrhotique. Chez l'insuffisant hépatique, l'ASC et la C_{max} sont environ 2 fois plus élevées que chez le volontaire sain présentant les mêmes paramètres démographiques. Comme il n'existe pas de données tirées d'essais cliniques à l'appui d'un schéma posologique sûr et efficace chez l'insuffisant hépatique, il ne faut pas administrer d'entacapone en présence d'insuffisance hépatique (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Insuffisance rénale

Comme le comportement pharmacocinétique de l'entacapone ne change pas de façon notable en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie dans un tel cas. MYLAN-ENTACAPONE doit être administré avec circonspection chez les patients qui présentent une néphropathie grave (voir la section **COMPORTEMENT PHARMACOCINÉTIQUE ET MÉTABOLISME DE L'ENTACAPONE**). On ne dispose d'aucune donnée chez les patients traités par hémodialyse.

Emploi chez la femme enceinte

L'emploi de MYLAN-ENTACAPONE n'a fait l'objet d'aucune étude et n'a pas été mis à l'essai en clinique chez les femmes enceintes. Avant d'administrer MYLAN-ENTACAPONE à la femme en âge de procréer, il faut bien peser les avantages escomptés du traitement et les risques pour la mère et l'enfant (voir la section **TOXICOLOGIE, Études de reproduction**).

Emploi chez la mère qui allaite

Les essais menés sur des rates ont permis de constater que l'entacapone est excrété dans le lait maternel. On ignore toutefois si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. Comme l'innocuité de MYLAN-ENTACAPONE n'a pas été établie chez le nourrisson, la mère qui reçoit ce produit devrait s'abstenir d'allaiter pendant le traitement.

Emploi chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité d'entacapone n'ont pas été établies chez l'enfant et l'emploi de ce produit n'est pas recommandé chez le patient âgé de moins de 18 ans.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie de MYLAN-ENTACAPONE n'est nécessaire chez le patient âgé.

Affections concomitantes

L'emploi de MYLAN-ENTACAPONE et de la lévodopa est contre-indiqué chez les patients présentant des résultats d'analyses cliniques ou d'épreuves de laboratoire indiquant la présence d'une maladie cardiovasculaire, endocrinienne, hématologique, pulmonaire (incluant l'asthme bronchique), hépatique ou rénale décompensées (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre MYLAN-ENTACAPONE en présence d'une cardiopathie ischémique, d'une obstruction des voies biliaires ou d'antécédents d'ulcère gastroduodéal ou de convulsions.

Carcinogène, mutagène et effet sur la fertilité

Pouvoir cancérigène

Des essais d'une durée de deux ans qui portaient sur le pouvoir cancérigène de l'entacapone, ont été réalisés chez des souris à des doses atteignant 600 mg/kg/jour et chez des rats à des doses atteignant 400 mg/kg/jour. La seule observation liée au traitement chez le rat était une augmentation de l'incidence d'adénome et de carcinome des tubes urinaires observée chez les mâles traités à raison de 400 mg/kg/jour. Les ASC (exposition plasmatique) consécutives à l'emploi de cette dose étaient environ 20 fois plus grandes que les ASC estimées chez l'être humain après l'administration de la dose d'entacapone quotidienne maximale recommandée (8 x 200 mg = 1600 mg). Chez la souris, on a relevé une fréquence de mortalité prématurée élevée chez les animaux qui recevaient la plus forte dose d'entacapone (600 mg/kg/jour, ou 2 fois la dose maximale quotidienne recommandée chez l'être humain suivant la surface corporelle [en mg/m²]). Il s'ensuit que les essais menés sur la souris ne permettent pas d'évaluer le pouvoir cancérigène de l'entacapone de façon adéquate. Bien qu'aucune formation tumorale liée au traitement n'ait été observée chez les animaux qui recevaient les plus faibles doses, le pouvoir cancérigène de l'entacapone n'a pas été pleinement évalué.

Le pouvoir cancérigène d'entacapone employé en concomitance avec une association lévodopa-IDDC n'a pas été étudié.

Pouvoir mutagène

L'entacapone s'est révélé doté de propriétés mutagènes et clastogènes dans le cadre de l'essai mené *in vitro* sur des cellules de lymphome de souris cultivées en présence de thymidine-kinase, avec et sans activation métabolique, et de pouvoir clastogène sur des lymphocytes humains mis en présence d'un activateur métabolique. Employé seul ou avec l'association lévodopa-carbidopa (Sinemet®), l'entacapone

n'a pas eu d'effet clastogène sur les érythrocytes polychromatophiles de souris (test *in vivo* du micronoyau), ni d'effet mutagène sur les bactéries (test d'Ames de mutation inverse).

Tératogénicité

Dans le cadre d'études de reproduction, des rats et des lapins ont reçu des doses d'entacapone allant jusqu'à 1000 et 300 mg/kg/jour respectivement. À la dose la plus élevée, on a observé une augmentation de l'incidence de variations fœtales dans les portées des rates malgré l'absence de manifestations de toxicité patente chez les mères. L'ASC (exposition plasmatique chez les mères) consécutive à l'emploi d'une telle dose était environ 34 fois plus grande que l'ASC estimée chez l'être humain après l'administration de la dose d'entacapone quotidienne maximale recommandée (8 x 200 mg = 1600 mg). Chez les lapines qui avaient reçu des doses toxiques pour elles de 100 mg/kg/jour (ASC égale à 0,4 fois l'ASC consécutive à l'emploi de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain) ou plus fortes encore, on a observé une augmentation de la fréquence d'avortement spontané et de résorption fœtale tardive ou complète ainsi qu'une diminution du poids des fœtus. D'après les résultats de ces études, l'entacapone n'est pas tératogène.

Cela dit, l'administration d'entacapone à des rates avant l'accouplement et au début de la gestation s'est traduite par une augmentation de l'incidence d'anomalies oculaires chez les fœtus (macrophthalmie, microphthalmie, anophthalmie) des mères qui avaient reçu des doses de 160 mg/kg/jour (ASC plasmatique 7 fois plus grande que l'ASC consécutive à l'emploi de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain) ou plus fortes encore, malgré l'absence de manifestations de toxicité chez les mères. L'administration de doses allant jusqu'à 700 mg/kg/jour (ASC plasmatique 28 fois plus grande que l'ASC consécutive à l'emploi de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain) à des rates pendant la dernière partie de la gestation et la lactation n'a entraîné aucune altération manifeste du développement chez les ratons.

L'entacapone est toujours employé en concomitance avec l'association lévodopa/IDDC dont l'emploi est réputé causer des malformations des viscères et du squelette chez le lapin. Bien que la tératogénicité de l'entacapone ait été évaluée chez l'animal, le pouvoir tératogène de l'association entacapone-lévodopa-carbidopa n'a pas été évalué.

Effet sur la fertilité

On n'a observé aucun effet sur la fertilité de rats mâles et femelles qui avaient reçu jusqu'à 700 mg/kg/jour d'entacapone (ASC environ 28 fois plus grande que l'ASC consécutive à l'emploi de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain [8 x 200 mg = 1600 mg]).

Renseignements destinés aux patients

Le médecin devrait fournir les renseignements suivants à son patient et aux aidants de ce dernier.

1. Accès de sommeil subits

Le médecin traitant est tenu d'aviser son patient des cas d'accès de sommeil subits signalés au cours d'un traitement par l'entacapone employé en concomitance avec une association lévodopa-IDDC et/ou d'autres agents dopaminergiques en soulignant qu'ils NE SE PRODUISENT PAS uniquement au début du traitement. Il doit également informer le patient que ces accès peuvent survenir de façon soudaine, sans signes avant-coureurs, et s'enquérir de l'existence de tout facteur pouvant en accroître le risque lors du traitement par MYLAN-ENTACAPONE employé en concomitance avec une association lévodopa-IDDC, comme la prise d'autres médicaments ou la présence de troubles du sommeil. Compte tenu des cas rapportés de somnolence et d'endormissement soudain (pas nécessairement précédés de somnolence), les médecins doivent mettre en garde les patients et les prévenir qu'ils doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine dangereuse pendant leur traitement par MYLAN-ENTACAPONE employé en concomitance avec une association lévodopa-IDDC. En cas de somnolence ou d'accès de sommeil subits, les patients doivent donc se garder de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine et communiquer immédiatement avec leur médecin.

2. Surveillance des mélanomes

Il faut aviser les patients que des études réalisées auprès de sujets atteints de la maladie de Parkinson ont révélé que ces personnes pourraient être plus exposées que les autres au mélanome, une forme de cancer de la peau. On ignore si ce problème découle de la maladie de Parkinson ou des médicaments utilisés pour la traiter. On recommande donc aux patients et aux professionnels de la santé d'examiner la peau périodiquement pendant un traitement par MYLAN-ENTACAPONE.

3. Surveillance du cancer de la prostate

Les patients doivent être informés que, dans le cadre d'une étude menée auprès de patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce et traités par l'association lévodopa-carbidopa ou par l'entacapone employé en concomitance avec l'association lévodopa-carbidopa pendant environ 3 ans en moyenne, des cas de cancer de la prostate ont été signalés plus fréquemment dans le groupe de patients recevant l'entacapone. On ignore si le traitement par l'entacapone augmente le risque de cancer de la prostate. Les médecins devraient donc souligner à leurs patients l'importance d'un dépistage régulier du cancer de la prostate pendant un traitement prolongé par l'entacapone.

4. Diarrhée prolongée ou persistante

Il faut informer les patients recevant de l'entacapone qu'ils peuvent être atteints de diarrhée et que cette dernière ne survient pas uniquement au début du traitement. Une diarrhée prolongée a parfois été associée à une colite (inflammation du côlon). En présence d'une diarrhée transitoire et légère, le patient doit boire beaucoup de liquide et surveiller son poids. Si la diarrhée persiste sans cause apparente, il est recommandé que le patient soit examiné par un médecin. Si celui-ci soupçonne que la diarrhée prolongée ou persistante est liée au traitement par MYLAN-ENTACAPONE, il faut cesser l'administration du médicament. La diarrhée devrait alors se résorber après quelques jours. Si la diarrhée prolongée reste inexpiquée après l'arrêt du médicament ou si elle persiste, il faut alors envisager d'autres examens diagnostiques.

5. Comportements compulsifs

On doit prévenir les patients que des comportements compulsifs, tels des cas de jeu pathologique et d'augmentation de la libido, d'alimentation excessive ou de dépenses démesurées, ainsi qu'une incapacité à maîtriser ces comportements ont été signalés chez des patients recevant un ou plusieurs médicaments qui augmentent le tonus dopaminergique central, généralement employés pour traiter la maladie de Parkinson, tels que MYLAN-ENTACAPONE. Le médecin doit donc demander à son patient s'il ressent des pulsions ou envies compulsives nouvelles ou accrues et lui recommander de l'informer s'il manifeste de telles envies lors du traitement par MYLAN-ENTACAPONE. Comme certains comportements compulsifs se sont résorbés après une diminution de la dose ou un arrêt du traitement, les médecins doivent prendre en considération ces mesures si de tels comportements surviennent lors du traitement par MYLAN-ENTACAPONE.

Interactions médicamenteuses

Liaison aux protéines

L'entacapone se fixe aux protéines dans une forte proportion (98 %). Les résultats d'essais *in vitro* ont indiqué que, présent en concentrations thérapeutiques, l'entacapone ne déloge pas les médicaments qui se lient aux protéines plasmatiques dans une forte proportion (p. ex., la warfarine, l'acide salicylique, la phénylbutazone et le diazépam). En revanche, aucun de ces médicaments présents en concentrations thérapeutiques ne déloge de façon marquée l'entacapone fixé aux protéines plasmatiques (voir la section ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450

Des données provenant d'études *in vitro* utilisant des préparations hépatiques microsomales humaines indiquent que l'entacapone inhibe le cytochrome P450 2C9 (IC₅₀ ~ 4 µM).

D'autres isoenzymes du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A et CYP2C19) n'ont été inhibées que par des concentrations très élevées d'entacapone (IC₅₀ allant de 200 à plus de 1000 µM). La concentration la plus élevée d'entacapone atteinte à la suite de l'administration orale d'une dose de 200 mg est d'environ 5 µM, concentration à laquelle on ne s'attend pas à observer une inhibition de ces enzymes.

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (CYP2C9)

Il a été démontré que l'entacapone peut inhiber l'activité du cytochrome P450 2C9 *in vitro* et pourrait potentiellement interférer avec les médicaments dont le métabolisme est dépendant de cette isoenzyme, tels que la S-warfarine. Toutefois, lors d'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 lorsqu'un traitement par l'entacapone est instauré chez les patients sous warfarine.

Médicaments métabolisés par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT)

On dispose de peu de données sur l'emploi clinique de l'entacapone en association avec les agents métabolisés par la COMT (p. ex., les agents à noyau catéchol comme le rimitérol, l'isoprénaline, l'épinéphrine, la norépinéphrine, la dopamine, la dobutamine, l'alpha-méthyl dopa, l'apomorphine et la paroxétine; voir la section **MISES EN GARDE**). Ces agents doivent être employés avec prudence chez le patient qui reçoit de l'entacapone, peu importe la voie d'administration (y compris l'inhalation), car l'interaction entre ces produits et l'entacapone peut entraîner une accélération de la fréquence cardiaque, d'éventuelles arythmies et des fluctuations excessives de la tension artérielle (voir la section **MISES EN GARDE**).

Inhibiteurs non sélectifs de la MAO

MYLAN-ENTACAPONE ne doit pas être administré en association avec des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (MAO) (p. ex., phénelzine et tranylecypromine). Comme les préparations renfermant un inhibiteur sélectif de la MAO-A et un inhibiteur sélectif de la MAO-B donnent lieu à l'inhibition non sélective de la MAO, elles ne doivent pas être administrées en concomitance avec MYLAN-ENTACAPONE et des préparations de lévodopa. Il faut cesser l'emploi de tout inhibiteur non sélectif de la MAO au moins 2 semaines avant d'entreprendre un traitement par l'entacapone (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Sélégiline

Dans le cadre de 2 études portant sur les interactions médicamenteuses et comportant l'administration de doses multiples à des patients atteints de la MP qui prenaient également une association lévodopa-IDDC, on n'a observé aucune interaction entre entacapone et la sélégiline (10 mg). Plus de 400 patients atteints de la MP qui participaient aux essais de phases II et III ont pris de la sélégiline en association avec l'entacapone et une association lévodopa-IDDC sans qu'on n'observe d'interaction apparente (voir également la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline

Dans le cadre d'une étude comportant l'administration de doses uniques, on n'a observé aucune interaction entre l'entacapone et l'imipramine chez des volontaires sains qui ne recevaient pas simultanément d'association lévodopa-IDDC.

Le potentiel d'interaction entre l'entacapone et les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline n'a pas été évalué de manière systématique chez des patients atteints de la MP. On dispose de peu de données sur l'emploi clinique de l'entacapone en association avec les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (désipramine, maprotiline et venlafaxine). Il faut donc surveiller étroitement l'état des patients qui prennent MYLAN-ENTACAPONE en concomitance avec un de ces produits.

Inhibiteurs de la dopadécarboxylase

Carbidopa

L'emploi de l'entacapone et de la carbidopa conformément au schéma posologique recommandé n'a donné lieu à aucune interaction; cependant, l'administration de MYLAN-ENTACAPONE en dose unique élevée (plus de 400 mg) peut entraîner une baisse de la biodisponibilité de la carbidopa.

Bensérazide

Aucune étude n'a porté sur les éventuelles interactions pharmacocinétiques entre le bensérazide et l'entacapone.

L'augmentation de la biodisponibilité de la lévodopa attribuée à l'emploi de MYLAN-ENTACAPONE est de 5 à 10 % plus importante quand la lévodopa est offerte en préparation standard contenant du bensérazide plutôt que la carbidopa. Par conséquent, il se peut que les effets indésirables dus à la stimulation dopaminergique soient plus fréquents si l'entacapone est pris avec une association lévodopa-bensérazide.

Il peut donc être nécessaire de réduire davantage la dose de lévodopa au début du traitement par MYLAN-ENTACAPONE chez le patient qui reçoit une association lévodopa- bensérazide (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Médicaments qui nuisent à l'excrétion biliaire

Comme l'excrétion de l'entacapone est surtout assurée par voie biliaire, l'emploi concomitant de MYLAN-ENTACAPONE avec des médicaments reconnus pour nuire à l'excrétion biliaire, à la glucuroconjugaison et à l'activité de la bêta-glucoronidase intestinale exige la prudence. Ces médicaments comprennent le probénicid, la cholestyramine et certains antibiotiques (p. ex., érythromycine, rifampine, ampicilline et chloramphénicol).

Fer

Tout comme la lévodopa, MYLAN-ENTACAPONE peut nuire à l'absorption du fer dans le tractus gastro-intestinal. Par conséquent, MYLAN-ENTACAPONE et les suppléments ou préparations multivitaminiques contenant du fer devraient être pris à au moins 2 ou 3 heures d'intervalle.

Taux d'hormones

La lévodopa est reconnu pour déprimer la sécrétion de prolactine et faire augmenter le taux d'hormone de croissance. L'administration simultanée de MYLAN-ENTACAPONE et d'une association lévodopa-IDDC ne change rien à ces effets.

Épreuves de laboratoire

L'entacapone est un chélateur du fer. Les répercussions de son emploi sur les réserves de l'organisme en fer sont inconnues; cependant, on a observé une tendance à la baisse du taux de fer sanguin durant un essai clinique. Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé, la prise d'entacapone pendant 1 an n'a pas entraîné de modification des taux de ferritine sérique (marqueur de la carence en fer et de l'anémie infraclinique) par rapport au placebo, et on n'a observé aucune différence en ce qui a trait à la fréquence d'anémie ou de baisse du taux d'hémoglobine.

Les tests de laboratoire exigés pendant la dopathérapie de longue durée doivent également être assurés pendant le traitement par MYLAN-ENTACAPONE.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

En tout, 1 450 patients atteints de la MP ont reçu de l'entacapone dans le cadre des essais cliniques précédant sa mise sur le marché. La survenue d'effets indésirables a entraîné l'arrêt du traitement chez environ 14 % des 603 patients qui recevaient l'entacapone et 9 % des 400 patients qui recevaient un placebo dans le cadre des essais cliniques à double insu contrôlés par placebo. Voici par ordre décroissant les plus fréquentes causes d'abandon de l'entacapone et du placebo (respectivement) : troubles psychiatriques (2 % et 1 %), diarrhée (2 % et 0 %), dyskinésies ou hyperkinésie (2 % et 1 %), nausées (2 % et 1 %), douleurs abdominales (1 % et 0 %) et aggravation des symptômes de la MP (1 % et 1 %).

Incidence des effets indésirables pendant les essais contrôlés par placebo

Les effets indésirables le plus souvent signalés chez les patients qui recevaient de l'entacapone étaient les dyskinésies ou l'hyperkinésie (25 % et 10 %), les nausées (14 %), la coloration foncée des urines (10 %), la diarrhée (10 %), les étourdissements (8%) et les douleurs abdominales (8 %). Les dyskinésies, les nausées et les douleurs abdominales peuvent être plus fréquentes aux doses élevées (plus de 1400 mg/jour) qu'aux doses faibles d'entacapone.

Les effets indésirables liés à l'emploi de l'entacapone sont habituellement légers ou modérés et n'entraînent que rarement l'abandon du traitement.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez 1 % ou plus des patients qui recevaient de l'entacapone, et a une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo, pendant les essais contrôlés de phase III (sans égard au lien de causalité avec le médicament à l'essai)

<i>Structure, système ou appareil</i>	Entacapone (N=603) % de patients	Placebo (N=400) % de patients
<i>Système nerveux autonome</i>		
Hypotension orthostatique	4,3	4,0
<i>Organisme entier – Troubles d'ordre général</i>		
Fatigue	6,1	3,5
Douleur	6,0	4,5
Lombalgie	5,0	3,0
Augmentation de la sudation	3,6	3,0
Asthénie	1,8	1,3
Perte pondérale	1,7	0,5
Fièvre	1,3	0,5
Syncope	1,0	0,8

<i>Structure, système ou appareil</i>	Entacapone (N=603) % de patients	Placebo (N=400) % de patients
<i>Effet indésirable</i>		
<i>Systèmes nerveux central et périphérique</i>		
Dyskinésies	25,2	14,8
Hyperkinésie	9,5	5,0
Hypokinésie	8,6	7,5
Étourdissements	7,5	6,0
Ataxie	1,2	0,5
Troubles de l'élocution	1,2	0,8
<i>Appareil gastro-intestinal</i>		
Nausées	13,8	7,5
Diarrhée	10,0	4,0
Douleurs abdominales	8,1	4,5
Constipation	6,3	4,3
Vomissements	4,0	1,0
Sécheresse buccale	3,0	0,3
Dyspepsie	2,3	0,8
Flatulence	1,5	0,3
Anorexie	1,5	1,3
Troubles digestifs	1,0	0,3
Gastrite	1,0	0,3
<i>Appareil locomoteur</i>		
Arthralgie	1,8	1,5
<i>Fonction hématologique</i>		
Purpura	1,5	0,8
<i>Troubles psychiatriques</i>		
Hallucinations	4,1	4,0
Cauchemars	2,2	1,8
Anxiété	2,0	1,3
Agitation	1,7	0,3
Confusion	1,7	1,5
Somnolence	1,7	0,3
Amnésie	1,3	0,8
Troubles du sommeil	1,3	0,8
<i>Appareil reproducteur masculin</i>		
Troubles prostatiques	1,0	0,3

<i>Structure, système ou appareil</i>	Entacapone (N=603) % de patients	Placebo (N=400) % de patients
Effet indésirable		
<i>Système immunitaire</i>		
Infection bactérienne	1,3	0,0
<i>Appareil respiratoire</i>		
Dyspnée	2,7	1,3
Bronchite	1,2	1,0
<i>Classification secondaire – Événements</i>		
Chute	4,1	3,5
<i>Peau et annexes cutanées</i>		
Éruption	3,6	3,0
<i>Organes des sens</i>		
Dysgueusie	1,0	0,3
<i>Appareil urinaire</i>		
Coloration anormale des urines	9,5	0,0
Cystite	1,2	0,5

L'insomnie, une aggravation du parkinsonisme et la dystonie comptent au nombre des effets indésirables associés à l'entacapone et considérés comme étant fréquents qui n'ont pas été cités dans le tableau ci-dessus, mais qui ont été déclarés lors d'essais cliniques ou signalés spontanément après la commercialisation du médicament.

Effets indésirables signalés chez moins de 1 % des patients qui recevaient de l'entacapone dans le cadre des essais de phase III

Organisme entier – Troubles d'ordre général : malaise, bouffées vasomotrices, modification de la perception de la température, aspiration, œdème généralisé, syndrome du tunnel carpien, douleur aux jambes;

Appareil cardiovasculaire en général : hypertension artérielle, troubles valvulaires;

Systèmes nerveux central et périphérique : hypoesthésie, contractions involontaires des muscles, anomalies oculaires, hypotonie; troubles du contrôle des impulsions (trouble obsessionnel compulsif, comportements sexuels excessifs, acathisie, habitude compulsive de se mordre les lèvres, jeu, augmentation de la libido, pensées obsessives, jeu pathologique, augmentation de l'activité sexuelle);

Système endocrinien : hyperthyroïdie;

Appareil gastro-intestinal : gastro-entérite, œsophagite, troubles dentaires, sialorrhée, dysphagie, coloration anormale des fèces, diverticulite, modification du transit, anomalies des fèces;

Fonction cardiaque : extrasystoles, bradycardie, bloc de branche gauche, fibrillation auriculaire;

Foie et vésicule biliaire : élévation du taux de gamma-glutamyl-transférase, cholélithiase, bilirubinémie, cholangite;

Métabolisme et nutrition : hyperglycémie, hypoglycémie, élévation du taux des phosphatases alcalines, hypercholestérolémie;

Appareil locomoteur : bursite, arthrite, tendinite;

Troubles myocardiques, endocardiques, péricardiques et valvulaires : angine de poitrine;

Fonction de coagulation : épistaxis, thrombocytopénie;

Troubles psychiatriques : nervosité, anomalie de la pensée, trouble de la concentration, cauchemars, délire, réaction paranoïde;

Appareil reproducteur féminin : adénofibrome mammaire;

Appareil reproducteur masculin : impuissance, anomalie de la fonction sexuelle;

Système immunitaire : herpès simplex;

Appareil respiratoire : pneumonie, pharyngite, sinusite;

Classification secondaire - événements : blessure infligée;

Peau et annexes cutanées : prurit, troubles cutanés, dermite, eczéma, mycose cutanée;

Organes des sens : agueusie;

Appareil urinaire : incontinence urinaire, hématurie, albuminurie, dysurie, nycturie, néphralgie;

Vaisseaux sanguins (extracardiaques) : froideur et moiteur de la peau, claudication intermittente;

Appareil visuel : diplopie, conjonctivite, cataracte, photopsie;

Systèmes leucocytaire et réticulo-endothélial : leucopénie.

Les effets indésirables ci-après n'ont été signalés qu'une seule fois, mais sont considérés importants sur le plan clinique :

Anomalie de la fonction hépatique, élévation du taux des enzymes hépatiques (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale), cholécystite et réaction allergique et syndrome de dysrégulation dopaminergique.

Infarctus du myocarde et autres cardiopathies ischémiques

Dans le cadre d'essais cliniques, des cas d'infarctus du myocarde et d'autres cardiopathies ischémiques ont été signalés durant un traitement par l'entacapone employé en concomitance avec une association lévodopa-carbidopa.

Lors de 13 études contrôlées menées à double insu, 2 082 patients (âge médian : environ 65 ans) présentant des fluctuations motrices de fin de dose (épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose) ont été traités par l'entacapone administré en concomitance à une association lévodopa-IDDC et 1 582 patients (âge médian : environ 65 ans) ont reçu un traitement associant la lévodopa et un IDDC pendant environ 6 mois en moyenne. La fréquence de l'infarctus du myocarde a été de 0,53 % dans le groupe recevant l'entacapone[†] et de 0,32 % dans celui ne prenant que l'association lévodopa-IDDC. D'autres cardiopathies ischémiques ont été signalées chez 1,54 % des patients traités par l'entacapone et chez 0,82 % de ceux ne recevant que l'association lévodopa-IDDC.

Une autre étude a été menée auprès de patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce (âge médian : 61 ans) qui ont entrepris un traitement par la lévodopa dans le cadre d'une association avec la carbidopa prise en concomitance avec l'entacapone ou non. Le traitement a été administré pendant environ 3 ans, en moyenne. Parmi les patients recevant l'entacapone, 1,9 % ont subi un infarctus du myocarde, comparativement à 0 % de ceux qui ont été traités uniquement par l'association lévodopa-carbidopa. D'autres cardiopathies ischémiques ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par l'entacapone et chez 3,5 % de ceux ne recevant que l'association lévodopa-carbidopa. MYLAN-ENTACAPONE n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de Parkinson au stade précoce.

L'entacapone doit donc être administré avec prudence aux patients présentant une cardiopathie ischémique ou des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. On recommande de procéder périodiquement à l'évaluation de la fonction cardiovasculaire des patients lors d'un traitement prolongé par l'entacapone.

Cancer de la prostate

Dans le cadre d'essais cliniques, des cas de cancer de la prostate ont été signalés chez des hommes âgés durant un traitement par l'entacapone employé en concomitance avec une association lévodopa-carbidopa (voir la section PRÉCAUTIONS – Cancer de la prostate).

Lors de l'étude menée auprès de patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce (âge médian : 61 ans) qui ont entrepris un traitement par la lévodopa dans le cadre d'une association avec la carbidopa prise en concomitance avec l'entacapone ou non et qui ont été traités pendant environ 3 ans, en moyenne, un cancer de la prostate a été déclaré chez 3,7 % des hommes recevant l'association lévodopa-carbidopa et l'entacapone et chez 0,9 % de ceux ne prenant pas d'entacapone. La probabilité de survenue du cancer de la prostate s'est accrue lorsque la durée du traitement a été prolongée, mais de façon non significative sur le plan statistique. MYLAN-ENTACAPONE n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de Parkinson au stade précoce.

Lors des 13 études contrôlées menées à double insu auprès de patients (âge médian : environ 65 ans) présentant des fluctuations motrices de fin de dose et au cours desquelles la durée moyenne du traitement a été d'environ 6 mois, un cancer de la prostate a été diagnostiqué chez approximativement la même proportion d'hommes du groupe recevant l'entacapone (0,31 %) que de celui traité seulement par l'association lévodopa-IDDC (0,20 %).

La portée clinique de ces résultats n'a pas été établie. Il est conseillé aux médecins de souligner à leurs patients l'importance d'un dépistage régulier du cancer de la prostate pendant un traitement de longue durée par l'entacapone (voir la section PRÉCAUTIONS – Renseignements destinés aux patients).

Paramètres biologiques

On a fait état de légères diminutions du taux d'hémoglobine, de la numération érythrocytaire et de l'hématocrite pendant le traitement par l'entacapone. Les processus en cause dans ces altérations pourraient comporter la diminution de l'absorption du fer dans les voies gastro-intestinales. Pendant le traitement de longue durée (6 mois), on a observé une baisse cliniquement significative du taux d'hémoglobine chez 1,5 % des patients.

Rapports postcommercialisation

Les effets indésirables signalés spontanément depuis la mise sur le marché de l'entacapone mais non énumérés ci-dessus, figurent dans le Tableau 4. Comme ces effets sont signalés de façon volontaire par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec précision ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition à l'entacapone.

Tableau 4 : Effets indésirables signalés spontanément après la commercialisation d'entacapone

Effet indésirable	Fréquence			
	Fréquent (≥ 1 %)	Peu fréquent (< 1 % et ≥ 0,1 %)	Rare (< 0,1 % et ≥ 0,01 %)	Très rare (< 0,01 %)
Troubles hépatobiliaires				
Hépatite à caractère principalement cholestatique				X
Élévation cliniquement significative du taux des enzymes hépatiques			X	
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique				
Syndrome malin des neuroleptiques				X
Troubles gastro-intestinaux				
Colite				X
Troubles locomoteurs				
Rhabdomyolyse				X
Troubles de la peau et des annexes cutanées				
Éruptions érythémateuses ou maculopapuleuses			X	
Urticaire				X
Coloration anormale de la peau, des cheveux, de la barbe et des ongles				X

Des cas isolés d'insuffisance hépatique et de graves réactions cutanées évoquant l'érythème polymorphe et la nécrolyse épidermique toxique ont été signalés chez des patients traités par entacapone.

Des cas isolés d'œdème de Quincke ont été rapportés après la mise en route d'un traitement par l'association lévodopa-IDDC-entacapone.

Les patients recevant de l'entacapone en association avec de la lévodopa et un IDDC ont très rarement déclaré s'être endormis pendant l'exécution d'activités de la vie quotidienne. Dans certains cas, ces accès de sommeil sont survenus pendant la conduite d'un véhicule motorisé, ce qui s'est parfois soldé par un accident (voir la section MISES EN GARDE).

Des cas de jeu pathologique (compulsif) ont été signalés dans les données sur les antiparkinsoniens après leur commercialisation, y compris dans la littérature médicale portant sur ces derniers. Des troubles du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique (compulsif), l'augmentation de la libido, des comportements sexuels excessifs, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive ont

été signalés chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres médicaments dopaminergiques dont l'entacapone en association avec la lévodopa, à un taux de 0,04 cas par 1000 années-patients. Des données d'innocuité tirées de sources diverses, notamment de la littérature médicale, d'essais cliniques et d'analyses effectuées après la commercialisation du produit ont mis en évidence une tendance liée à l'emploi des agonistes dopaminergiques, soit une propension pour les patients à utiliser des doses excessives de ces médicaments pour maîtriser leurs symptômes moteurs (syndrome de dysrégulation dopaminergique); les rapports correspondent à un taux de déclaration de 0,002 cas par 1000 années-patients. Ces symptômes se sont généralement révélés réversibles après la réduction de la dose ou l'abandon du traitement (voir la section PRÉCAUTIONS).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En cas de surdosage présumé, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

Symptômes

L'inhibition de la COMT par entacapone est proportionnelle à la dose; une surdose massive d'entacapone peut donc entraîner l'inhibition complète de cette enzyme chez l'être humain et empêcher le métabolisme des catécholamines endogènes et exogènes. Les données de pharmacovigilance font état de cas isolés de surdosage dans lesquels la plus forte dose quotidienne signalée de lévodopa et d'entacapone était d'au moins 10 000 et 40 000 mg, respectivement. Les symptômes et les signes aigus ayant accompagné ces surdosages comprenaient l'agitation, la dyskinésie, un état confusionnel, le coma, la bradycardie, la tachycardie ventriculaire, la respiration de Cheyne-Stokes, la mydriase, la diminution de l'activité, la somnolence, l'hypotonie, la coloration anormale de la peau, de la langue et de la conjonctive, la chromaturie, une insuffisance rénale légère, le syndrome malin des neuroleptiques et l'urticaire.

Traitement du surdosage : L'hospitalisation est conseillée et l'apport de soins de soutien généraux est indiqué. Le traitement vise la suppression des symptômes. Il n'existe pas d'antidote connu de l'entacapone. Ce médicament est rapidement absorbé et éliminé, et sa durée de séjour moyenne est brève. On n'a jamais recouru à la dialyse ou à l'hémoperfusion afin d'éliminer l'entacapone du sang, et il est peu probable que ces mesures soient utiles étant donné la grande affinité de ce produit pour les protéines plasmatiques. Un lavage gastrique immédiat et l'administration répétée de charbon peuvent accélérer l'élimination de l'entacapone par réduction de l'absorption ou de la réabsorption de ce produit par les

voies gastro-intestinales. Il convient de surveiller étroitement les fonctions respiratoires et circulatoires et d'apporter les mesures de soutien appropriées au besoin. Enfin, il ne faut pas négliger la possibilité d'interactions avec les médicaments employés dans le traitement du surdosage, surtout les agents de structure catéchol. Dans le cas où on soupçonne un surdosage, il faut communiquer avec un centre antipoison régional pour obtenir de l'information à jour.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Mode d'administration

Comme MYLAN-ENTACAPONE n'a aucune propriété antiparkinsonienne en soi, ce produit doit toujours être administré en concomitance avec chaque dose de lévodopa-carbidopa ou de lévodopa-bensérazide. L'efficacité de l'entacapone en tant qu'adjuvant aux préparations de lévodopa-IDDC à libération prolongée n'a pas été établie.

MYLAN-ENTACAPONE s'administre par voie orale avec ou sans aliments. (Voir la section ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Posologie

La dose recommandée de MYLAN-ENTACAPONE s'établit à un comprimé à 200 mg administré en concomitance avec chaque dose de lévodopa-carbidopa ou de lévodopa-bensérazide, jusqu'à concurrence de 8 comprimés par jour (1600 mg/jour).

Comme l'entacapone fait augmenter la biodisponibilité, donc les effets centraux, de la lévodopa, il peut être nécessaire de réduire la dose de lévodopa pendant les premiers jours ou les premières semaines du traitement par l'entacapone, afin d'atténuer les réactions indésirables de la dopathérapie dues à la stimulation dopaminergique, p. ex., les dyskinésies, les nausées, les vomissements et les hallucinations. Dans certains cas, une réduction allant de 10 à 30 % environ de la dose quotidienne de lévodopa peut être nécessaire. Cette adaptation posologique peut être réalisée par réduction de la dose même ou allongement de l'intervalle séparant 2 doses, suivant l'état clinique du patient.

Durant les essais cliniques, il a fallu réduire la dose quotidienne de lévodopa chez la majorité des patients qui recevaient ce produit en dose égale ou supérieure à 800 mg/jour ou qui étaient atteints de dyskinésies modérées ou graves avant le début du traitement par l'entacapone. En moyenne, au cours des essais cliniques, on a réduit la dose quotidienne de lévodopa d'environ 25 % dans les cas qui exigeaient une telle mesure (cette réduction a été nécessaire chez plus de 58 % des patients qui recevaient plus de 800 mg/jour de lévodopa).

L'augmentation de la biodisponibilité de la lévodopa attribuée à l'emploi de l'entacapone est un peu plus importante (de 5 à 10 %) quand la lévodopa est offerte en préparation standard contenant du bensérazide plutôt que de la carbidopa. Il peut donc être nécessaire de réduire davantage la dose de lévodopa au début du traitement à entacapone chez le patient qui reçoit une association lévodopa-bensérazide.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

Comme il n'existe aucune donnée tirée d'essais cliniques qui permette d'établir un schéma posologique sûr et efficace en présence d'atteinte hépatique, il ne faut pas administrer d'entacapone aux insuffisants hépatiques (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Patients souffrant d'insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'entacapone en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave. On ne dispose d'aucune donnée chez les patients traités par hémodialyse.

Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de MYLAN-ENTACAPONE chez la personne âgée.

Arrêt du traitement par MYLAN-ENTACAPONE

L'arrêt rapide du traitement ou la réduction brusque de la dose de MYLAN-ENTACAPONE peut entraîner la réapparition des signes et des symptômes de la MP (voir la section Pharmacologie clinique, Essais cliniques) et occasionner la survenue d'un complexe de symptômes réunissant l'hyperthermie et la confusion et ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques (voir la section **PRÉCAUTIONS, Syndrome malin des neuroleptiques**). La possibilité d'un tel syndrome doit être prise en compte dans l'établissement du diagnostic chez tout patient atteint d'une forte fièvre ou d'une grave rigidité. Si l'on décide d'interrompre le traitement par MYLAN-ENTACAPONE, il faut surveiller étroitement l'état du patient et adapter au besoin les autres traitements dopaminergiques administrés. Bien que la réduction graduelle de la dose d'entacapone n'ait pas encore fait l'objet d'une évaluation systématique, elle semble constituer une mesure judicieuse lorsqu'on décide d'abandonner le traitement.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

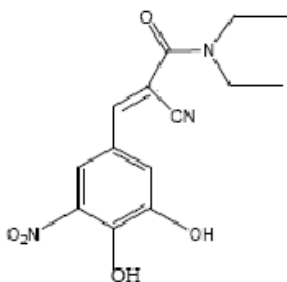
Dénomination commune : entacapone

Dénomination chimique : (E)- α -Cyano-N, N-diéthyl-3, 4-dihydroxy-5-nitrocinnamamide

Formule moléculaire : C₁₄H₁₅N₃O₅

Masse moléculaire : 305,29 g/mol

Formule développée :



Description :

L'entacapone est une poudre non hygroscopique de couleur jaune à orangée, pratiquement insoluble dans l'eau et en milieu aqueux acide, mais légèrement soluble dans les solvants organiques. Il est à peine soluble dans le méthanol. La valeur de la constante de dissociation (pKa) de l'entacapone s'établit à environ 4,5. Le coefficient de partage de l'entacapone dans une solution tampon de 1-octanol/phosphate de pH égal à 7,4 est de -0,25. L'entacapone fond à environ 160°C - 166°C.

Composition :

Chaque comprimé pelliculé MYLAN-ENTACAPONE dosé à 200 mg contient 200 mg d'entacapone. Les ingrédients non-médicinaux sont : **Noyau :** huile végétale hydrogénée, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline. **Enrobage :** glycérine/glycérol, hydroxypropyl méthylcellulose/hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium, polysorbate 80, sucrose, dioxyde de titane.

Conservation :

Conserver à la température ambiante (de 15°C à 30°C), à l'abri de la lumière.

Garder MYLAN-ENTACAPONE hors de la portée et de la vue des enfants.

PRÉSENTATION

MYLAN-ENTACAPONE (entacapone) à 200 mg est un comprimé brun-orangé, de forme ovale enrobé par film et gravé « EE200 » sur un côté et « M » sur l'autre. Les comprimés MYLAN-ENTACAPONE sont disponibles en flacons de 100 et de 500 comprimés.

PHARMACOLOGIE**CHEZ L'ANIMAL****Essais *in vitro***

In vitro, l'entacapone est un puissant inhibiteur de la COMT qui supprime l'activité de cette enzyme dans les préparations de tissu brutes (cerveau, duodénum, érythrocytes de rat et d'être humain, foie), la concentration inhibitrice moyenne (CI₅₀) se situant entre 0,01 µM, pour la S-COMT (forme soluble) de cerveau de rat, et 0,16 µM, pour la S-COMT de foie de rat. Les CI₅₀ relatives à l'isomère Z de l'entacapone ([Z]-OR-611), sont environ du même ordre de grandeur que celles qui ont été obtenues avec l'entacapone. Les CI₅₀ étaient comparables en ce qui a trait aux érythrocytes d'homme et de rat.

La constante d'inhibition de la dissociation du complexe enzyme-inhibiteur (K_i), qui témoigne de l'affinité de l'inhibiteur pour l'enzyme, était de 14 nM dans le cas de la S-COMT de foie de rat. Les résultats des études portant sur la cinétique enzymatique ont révélé que l'entacapone est un inhibiteur sélectif de la COMT à action réversible.

Essais *ex vivo*

Dans le cadre d'essais *ex vivo* comportant l'administration par voie orale ou i.v. de 10 mg/kg d'entacapone, on a observé une inhibition de la S-COMT qui correspondait généralement bien aux valeurs des CI₅₀ mesurées *in vitro* dans les tissus correspondants, sauf dans le cerveau, en raison du faible pouvoir de pénétration de l'entacapone dans le SNC.

Dans la plupart des tissus, le caractère transitoire de l'inhibition de la COMT témoignait bien de l'action réversible de l'entacapone sur cette enzyme. Chez le rat, l'inhibition de l'activité de la COMT duodénale était plus complète et soutenue que dans les autres tissus.

Essais *in vivo*

Comportement pharmacocinétique de la lévodopa

Chez le rat, l'administration d'entacapone par gavage à raison de 0,3 à 30 mg/kg a entraîné une inhibition soutenue et reliée à la dose de la transformation de la lévodopa sérique en 3-OMD, comme en a témoigné l'élévation du taux de lévodopa sérique. De même, l'ajout d'entacapone (30 mg/kg) à l'association lévodopa-carbidopa s'est traduit par l'allongement de la demi-vie d'élimination de la lévodopa, qui a environ quintuplé et doublé respectivement après l'administration de lévodopa par voie i.v. et orale.

Inhibition périphérique de la COMT et métabolisme central de la lévodopa

Chez le rat, l'ajout d'entacapone à l'association lévodopa-carbidopa s'est traduit par la réduction du taux de 3-OMD et l'augmentation des taux de dopamine et de lévodopa dans le corps strié. Le taux striatal d'acide homovanillique n'a pas diminué. Cette observation appuie l'inhibition de l'activité de la COMT par l'entacapone dans les tissus périphériques. Après l'ajout d'entacapone à l'association lévodopa-carbidopa, on peut réduire la dose de lévodopa administrée de 70 % et obtenir le même taux de dopamine striatale que si l'on employait l'association lévodopa-carbidopa seule. La baisse significative du taux de 3-OMD et l'élévation, également significative, du taux de lévodopa observées pendant le traitement par l'entacapone indiquent que l'administration de ce produit entraîne une augmentation de la biodisponibilité de la lévodopa dans le cerveau.

Efficacité de l'entacapone dans des modèles animaux de maladie de Parkinson

L'emploi de l'entacapone dans divers modèles animaux de MP entraîne une amélioration significative et soutenue de la stimulation dopaminergique consécutive à la dopathérapie, quand la lévodopa est associée à la carbidopa.

Chez la souris rendue hypokinétique par exposition à la réserpine, on a observé une potentialisation de l'activité locomotrice après l'ajout d'entacapone (administré par voie orale à raison de 3, 10 et 30 mg/kg) à l'association lévodopa-carbidopa.

Chez le rat porteur de lésions unilatérales du locus niger causées par l'exposition à la 6-hydroxydopamine (6-OHDA), l'administration d'entacapone par voie orale à raison de 1, 3 et 10 mg/kg a entraîné la potentialisation du comportement de giration controlatérale consécutif à l'administration de l'association lévodopa-carbidopa, pendant une période allant jusqu'à 3 heures environ après

l'administration. Dans le cadre d'un autre essai, l'ajout d'entacapone, administré par voie orale à raison de 10 mg/kg, à l'association lévodopa-carbidopa a permis de réduire de moitié la dose de lévodopa administrée sans diminution du comportement de giration controlatérale.

Chez le marmouset traité par le MPTP, l'administration d'entacapone par voie orale, à raison de 12,5 mg/kg, a occasionné une augmentation et une potentialisation significatives de l'effet antiparkinsonien consécutif à l'emploi de l'association lévodopa-carbidopa à faibles doses.

Études spéciales

On a mené trois essais de courte durée (de 8 à 15 jours) sur des rats afin de comparer la toxicité de l'entacapone et d'un autre inhibiteur de la COMT (tolcapone) administrés en doses allant de 200 à 600 mg/kg/jour. Tous ces essais portaient sur les éventuels effets toxiques de ces 2 composés sur le foie, et un des essais visait à étudier le lien entre la toxicité de ces agents et le découplage de la phosphorylation oxydative *in vivo*. On a observé des signes de toxicité hépatique (hypertrophie centro-lobulaire, nécrose, vacuolisation) chez les rats qui avaient reçu des doses mortelles de tolcapone (400 mg/kg) (taux plasmatique consécutif à l'administration de 500 mg/kg/jour 26 fois plus élevé que le taux consécutif à l'emploi de la dose maximale recommandée de 600 mg/jour chez l'être humain); la dose seuil pourrait s'établir à 300 mg/kg, étant donné les altérations hépatiques observées chez 1 des 19 rats ayant reçu une telle dose, qui étaient semblables aux altérations relevées après l'administration des plus fortes doses. On a observé une élévation de la température corporelle ainsi que des altérations de la respiration mitochondriale et du ratio ATP : ADP chez les rats traités par le tolcapone (≥ 300 mg/kg) et le dinitrophénol, un découplant de la phosphorylation oxydative reconnu. En revanche, aucun effet hépatotoxique (histopathologique) ou sur la phosphorylation oxydative n'a été observé chez les animaux qui recevaient l'entacapone, peu importe la dose mise à l'essai (taux plasmatique consécutif à l'administration de la dose maximale de 600 mg/kg/jour 26 fois plus élevé que le taux consécutif à l'emploi de la dose maximale recommandée de 1600 mg/jour chez l'être humain). La portée clinique de ces observations est inconnue.

Agent	Dose mg/kg	Mortalité	Altérations hépatiques microscopiques	Température corporelle	ratio ATP : ADP mitochondriale (foie)	Contrôle respiratoire	ASC 0-24 h $\mu\text{g/mL}$
Entacapone	200	0	aucune (n = 6)				159 (10 x ASC chez l'humain)
	300	0	aucune (n = 20)	-	-	-	
	400	0	aucune (n = 5)	-			
	500	0	aucune (n = 20)	-	-	-	
	600	0	aucune (n = 11)	-			415 (26 x ASC chez l'humain)
Tolcapone	200	0	aucune (n = 6)				325 (4 x ASC chez l'humain)
	300	0	Hypertrophie centro-lobulaire, vacuolisation (1 rat sur 19)	↑	↓ (marginale)	↓	
	400	□	Hypertrophie centro-lobulaire, nécrose, vacuolisation (5 rats sur 5)	↑			
	500	□	Hypertrophie centro-lobulaire, vacuolisation (14 rats sur 20)	↑	↓	↓	
	600	□	Hypertrophie centro-lobulaire, foyers nécrotiques, vacuolisation (9 rats sur 11)	↑			
Dinitro-phénol	20	0	Hypertrophie centro-lobulaire, nécrose (3 rats sur 12)	↑	↓	↓	

Case vide = non évalué; - = comparable aux animaux témoins; ↑ = augmentation; ↓ = diminution

Dans le cadre d'un essai *in vitro* portant sur la mitochondrie d'hépatocyte de rat, le potentiel membranaire de mitochondries exposées à des concentrations d'entacapone inférieures à 100 μM n'a pas changé, tandis que l'exposition à un autre inhibiteur de la COMT (tolcapone) et au 2, 4-dinitrophénol a entraîné une baisse du potentiel membranaire proportionnelle à la concentration de ces agents. Ces résultats indiquent que l'entacapone n'est pas un découplant de la phosphorylation oxydative, car il n'a pas d'effet sur le potentiel membranaire des mitochondries mises en présence de cet agent en concentration raisonnable.

Concentrations nécessaires à la diminution de 50 % du potentiel membranaire mitochondrial *in vitro*

Entacapone	Tolcapone	Dinitrophénol
$\geq 100 \mu\text{M}$	de 3 à 5 μM	2 μM

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Dose (mg/kg)	Voie d'adm.	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	5 M	1000, 1500, 2000	orale	2000
Souris	5 F	2000	orale	2000
Souris	10 F	1000, 1500, 2000, 2500	orale	> 2500
Souris	5 M	1000, 1500, 2000	orale	> 1900 (isomère Z)
	5 F	1500		> 1900 (isomère Z)
Rat	5 F	1500, 1750, 2000	orale	> 2000
Rat	5 M	2000	orale	
Rat	5 M	1000-1000-250, 1500-1500-375 (lévodopa-bensérazide : 2000-500)		Entacapone-lévodopa-bensérazide : 1400-1400-350 Lévodopa-bensérazide : DL ₅₀ > 2000-500

La dose d'isomère Z dont l'emploi entraîne des manifestations de toxicité aiguë est semblable à celle de l'isomère E et est considérée faible.

Toxicité consécutive à l'exposition subchronique et chronique à l'entacapone

Espèce Race	Posologie (mk/kg/jour, voie orale)	Nbre d'animaux- sexe/dose	Durée de l'exposition	Observations
Rat Han : Wistar	0, 15, <u>95</u> *, 600 par gavage dans de la MC**	10 F/10 M	28 jours	Mortalité : mort de 5 rats pendant l'essai pour des causes non liées à l'emploi du composé à l'essai. <u>600 mg/kg/j</u> : baisse du gain pondéral et de la consommation alimentaire chez les M; augmentation relative du poids du foie chez les F. Coloration anormale des urines chez les rats traités. Baisse du taux d'Hb, de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite, des taux d'albumine et d'urée sériques et augmentation du taux d'ALAT. Baisse proportionnelle à la dose des taux d'ASAT et de lactico-déshydrogénase. Analyse des urines : augmentation de la numération érythrocytaire et des taux des chlorures et de sodium. Examen macroscopique : coloration anormale du pelage et de la queue surtout. <u>95 et 600 mg/kg</u> : Fréquence de salivation liée à la dose, avant et après l'administration. Absence d'altérations microscopiques liées à l'emploi du composé à l'essai.
Chien beagle	0, 10, <u>80</u> *, (600)-200 par gavage dans de la MC	3 F/3 M	28 jours	<u>10 mg/kg/j</u> : vomissements chez une F, un seul jour. <u>80 mg/kg/j</u> : vomissements occasionnels chez quelques animaux et légère baisse de la consommation alimentaire au début de l'essai. Également, tendance à une coloration anormale des urines et des fèces. <u>600 mg/kg/j</u> : signes cliniques accusés au cours des 3 premiers jours. Vomissements fréquents, manque d'entrain et perte pondérale marquée. Réduction de la dose, portée à 400 mg/kg/j, à partir du 4 ^e jour. Salivation, coloration rouge orangée des urines et foncée des fèces, mais baisse de la fréquence des vomissements. En raison de la perte pondérale continue, suspension du traitement la 3 ^e semaine : pendant cette semaine, absence de signes cliniques et gain pondéral normal. Reprise du traitement la 4 ^e semaine à raison de 200 mg/kg/j : coloration anormale des urines et des fèces, et une occurrence de vomissement chez 2 animaux. Absence d'anomalies ophthalmoscopiques, hématologiques, biochimiques, urinaires (hormis la coloration anormale), macroscopiques ou microscopiques liées à l'emploi du composé à l'essai.
Rat (CrI:CDR) Sprague Dawley	0, 10, <u>65</u> *, 400 par gavage dans de la MC	12 F/12 M	13 semaines	Mortalité : mort de 4 animaux mais absence d'altérations liées à l'emploi du composé à l'essai à l'autopsie. <u>400 mg/kg/j</u> : jaunissement du pelage; salivation observée régulièrement après le gavage pendant tout l'essai; baisse du gain pondéral chez les M et les F pendant la première moitié de l'essai. Baisse des taux d'Hb, de glucose et de triglycérides, et de l'hématocrite. Légère augmentation de la numération lymphocytaire. <u>65 et 400 mg/kg/j</u> : Coloration jaune orangée des urines liée à la dose pendant tout l'essai. Augmentation du taux d'Hb urinaire. Examen macroscopique : coloration anormale du pelage, de la peau et du contenu du cæcum. Examen microscopique : absence d'anomalie liée à l'emploi du composé à l'essai.

Espèce Race	Posologie (mk/kg/jour, voie orale)	Nbre d'animaux- sexe/dose	Durée de l'exposition	Observations
Chien beagle	0, 10, <u>45*</u> , (200) - 300 en gélules	4 F/4 M	13 semaines	Mortalité : nulle. <u>300 mg/kg/j</u> : coloration anormale des urines et coloration foncée des fèces. Jaunissement évolutif du pelage pendant tout l'essai. Salivation et vomissements occasionnels, avant et après l'administration. Gain pondéral de seulement 22 et 36 % respectivement chez les M et les F. Baisse de la consommation alimentaire au début de l'essai et après l'augmentation de la dose, portée à 300 mg/kg/j. Légère augmentation de la densité des urines. Absence d'altérations de l'ECG, de la TA, des paramètres hématologiques et biochimiques liées au l'emploi du composé à l'essai. Augmentation liée à la dose du poids relatif du foie chez les M et les F. Examen macroscopique : absence d'altérations liées à l'emploi du composé à l'essai. Examen histopathologique : <u>augmentation marginale de la vacuolisation cytoplasmique dans les zones centrolobulaires du foie</u> , observée chez 1, 1 et 4 animaux recevant respectivement les doses de 10, 45 et 300 mg/kg/j. La portée de cette observation est obscure. <u>45 mg/kg/j</u> : coloration anormale des urines et coloration foncée des fèces. <u>10 mg/kg/j</u> : coloration foncée des fèces à l'occasion.
Rat (CrI:CDR) Sprague Dawley	0, 20, <u>90*</u> , 400 par gavage dans de la MC	20 F/20 M	52 semaines	Mortalité : mort ou euthanasie de 18 rats, pour d'autres raisons que l'emploi du composé à l'essai. <u>À toutes les doses</u> : coloration jaune orangée des urines liée à la dose et salivation après l'administration. <u>90 et 400 mg/kg/j</u> : coloration foncée des fèces, jaunissement du pelage. <u>400 mg/kg/j</u> : baisse du gain pondéral et de l'hématocrite, augmentation du taux sérique de phosphore inorganique (F); augmentation du taux sérique des phosphatases alcalines, baisse de la numération plaquettaire, des taux de sodium et de potassium sériques (M); augmentation de la consommation d'eau; baisse du taux d'Hb et de la numération érythrocytaire; baisse des taux d'ALAT et d'ASAT, et des taux urinaires de sodium et de chlorures; augmentation de la fréquence de myocardite chronique.
Chien beagle	0, 20, <u>80*</u> , 300 en gélules	4 F/4 M	52 semaines	Mortalité : nulle <u>À toutes les doses</u> : absence d'altérations à l'examen ophtalmoscopique, sur l'ECG et de la TA liées à l'emploi du composé à l'essai; absence d'altérations histopathologiques liées à l'emploi du composé à l'essai. <u>20 mg/kg/j</u> : coloration foncée et occasionnelle des fèces et des urines (jaune foncé). <u>80 et 300 mg/kg/j</u> : coloration foncée des fèces et orange vif des urines (liée à la dose), coloration jaune orangée du pelage. <u>300 mg/kg/j</u> : (M et F) résistance active au gavage; baisse du gain pondéral et de la consommation alimentaire; anémie microcytaire hypochrome caractérisée par la baisse de l'hématocrite, du taux d'Hb, du volume globulaire moyen et de l'Hb globulaire moyenne, et par une légère baisse de la numération érythrocytaire; baisse passagère des taux plasmatiques des phospholipides, de l'urée et du cholestérol total; poids absolu et relatif de la thyroïde et poids relatif des glandes salivaires sous-maxillaires légèrement plus élevés que chez les animaux témoins. F : Salivation; baisse de la numération globulaire dans la lignée érythroblastique chez 2 animaux après 52 semaines.

*Dose sans effet toxique (DSET). **MC = méthylcellulose à 0,05 ou 1,2 %; Hb : hémoglobine

Toxicité consécutive à l'emploi de l'entacapone en association avec la lévodopa et la carbidopa

Espèce Race	Posologie (mg/kg/jour, voie orale)	Nbre d'animaux/sexe	Durée de l'exposition	Observations
Rat (CrI:CDR) Sprague Dawley	Entacapone : 0, 10, 60, 600 lévodopa-carbidopa : 50-50 par gavage dans de la MC à 1,2 %	10 F/10 M	28 jours	Mortalité : mort prématurée de 6 rats pendant l'essai, dont 4 qui recevaient la plus forte dose, 1 la dose intermédiaire et 1 rat témoin. Mort due à la technique de gavage dans 5 cas (perforation de l'œsophage). Cause de la mort non confirmée chez un rat qui recevait la plus forte dose, mais peut-être due à la technique de gavage. Cependant, la possibilité d'une relation causale entre l'emploi du composé à l'essai et la mort ne peut être écartée. Signes : Absence d'écart important entre les signes cliniques, hématologiques, biochimiques ou urinaires et les signes observés dans le cadre de l'essai de 28 jours portant sur la toxicité de l'entacapone pris seul par voie orale. Baisse minime de la glycémie. L'examen macroscopique et microscopique de divers organes et tissus ne révèle aucune altération liée à l'emploi du composé à l'essai.
Rat (CrI:CDR) Sprague Dawley	Entacapone-lévodopa- carbidopa : 0-0-0; 20-20-5; 50-50-12,5; 120-120-30; 120-0-0; 0-120-30 par gavage dans de la MC à 0,5 %	10 F/10 M	13 semaines	Mortalité : mort prématurée de 2 rats, considérée non liée à l'emploi du composé à l'essai. Signes : association entacapone-lévodopa-carbidopa à raison de 120, 120 et 30 mg/kg/j respectivement : baisse du gain pondéral, signes cliniques attribuable à l'association lévodopa- carbidopa seulement ou à l'entacapone seulement et petits foyers d'érosion dans l'estomac. Examen macroscopique : coloration anormale du pelage et de l'épithélium gastrique chez les rats qui recevaient de l'entacapone. Examen microscopique : petites lésions érosives locales de la muqueuse gastrique chez 3 des 20 rats traités à raison de 120-120-30 mg/kg/j, 1 des 10 rats traités à raison de 0-120-30 mg/kg/j et 1 des 10 rats traités à raison de 20-20-5 mg/kg/j.
Macaque de Buffon	Entacapone-lévodopa- carbidopa : 0-0-0; 20-20-5; 40-40-10; 80-80-20; 80-0- 0; 0-80-20 par gavage dans de la MC à 0,5 %	4 F/4 M	13 semaines	Mortalité : nulle. Signes : association entacapone-lévodopa-carbidopa à raison de 80, 80 et 20 mg/kg/j respectivement : augmentation de la fréquence des signes cliniques de stimulation dopaminergique (p. ex., comportements répétitifs, chorée, dystonie) comparable à la fréquence observée chez les singes qui ne recevaient pas d'entacapone. Coloration anormale des urines dans les groupes recevant 40 ou 80 mg/kg/j d'entacapone. Coloration foncée des fèces chez les animaux recevant la plus forte dose d'entacapone. Absence d'altérations macroscopique ou microscopique liée à l'emploi du composé à l'essai.

On n'a observé aucun signe de toxicité visant un organe en particulier pendant les études portant sur la toxicité liée à l'exposition chronique. L'emploi de l'entacapone n'a pas entraîné de potentialisation de la toxicité de l'association lévodopa-carbidopa dans le cadre des études de toxicité portant sur l'administration associée de ces 3 produits.

Toxicité rénale

Dans le cadre d'une étude de toxicité d'une durée de 1 an, l'exposition à l'entacapone (taux plasmatique 20 fois plus élevé que le taux consécutif à l'emploi de la dose maximale recommandée de 1600 mg/jour chez l'être humain) a entraîné, chez les rats mâles, une augmentation de la fréquence des manifestations néphrotoxiques caractérisées par la présence de tubes urinaires en voie de régénération, l'épaississement des couches basales, l'infiltration de cellules mononucléaires et la formation de cylindres protéiques dans les tubes urinaires. Ces effets n'étaient pas accompagnés d'altérations des paramètres biochimiques cliniques, et il n'existe aucun moyen établi de surveiller la survenue éventuelle de telles lésions chez l'être humain. Ces manifestations de toxicité pourraient être spécifiques d'espèce, mais rien ne permet encore de l'affirmer.

Études de tératologie et de reproduction

Dans le cadre de l'étude de segment I (étude de fertilité et de reproduction), l'exposition à l'entacapone en doses allant jusqu'à 350 mg/kg 2 fois par jour n'a eu aucun effet sur la fécondité des mâles et des femelles. La dose d'exposition atteinte pendant ces essais était environ 50 fois plus élevée que la dose moyenne à laquelle l'être humain est exposé (ASC_{homme} consécutif à la prise de 6 doses de 200 mg).

Dans le cadre de l'étude de segment II (étude de tératogénèse), l'exposition à l'entacapone en doses atteignant 500 mg/kg 2 fois par jour (1 000 mg/kg/jour) n'a entraîné aucun effet tératogène. Il s'agit d'une dose d'exposition environ 100 fois plus élevée que la dose moyenne à laquelle l'être humain est exposé. Les lapins ne tolérant pas l'entacapone aussi bien que les rats, l'augmentation par paliers de la dose a été limitée par les manifestations de toxicité chez les mères et la dose d'exposition atteinte n'était que 5 fois plus élevée que la dose moyenne à laquelle l'être humain est exposé. Chez les lapines qui avaient reçu des doses toxiques pour elles de 100 mg/kg/jour (ASC égale à 0,4 fois l' ASC consécutif à l'emploi de la dose thérapeutique maximale recommandée chez l'être humain [1600 mg/jour]) ou plus fortes encore, on a observé une augmentation de la fréquence d'avortement spontané et de résorption fœtale tardive ou complète ainsi qu'une baisse du poids des fœtus.

Dans le cadre de l'étude de segment III (étude du développement péri- et post-natal), l'exposition des mères à l'entacapone n'a pas eu d'effet sur le développement prénatal et postnatal, ni sur la croissance ou la fécondité des petits de la première génération (F1). La dose d'exposition atteinte pendant ces essais était environ 50 fois plus élevée que la dose moyenne à laquelle l'être humain est exposé.

Études de mutagénicité avec l'entacapone

Essai	Éventail des doses d'entacapone	Résultat	Dose la plus faible donnant lieu à un résultat positif
Essai de mutation inverse (<i>S. typh.</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537; <i>E. coli</i> WP2 pKM101, WP2 uvrA pKM101); avec et sans activation métabolique (S9)	de 15,625 à 2000 µg/plaque	Négatif	
Essai de mutation de cellules de mammifère (cellules de lymphome de souris L5178Y [(cultivées en présence ou en l'absence de thymidine kinase] <i>in vitro</i>); avec et sans S9	de 2,5 à 400 µg/mL	Positif	Plage de concentration constante de 25 à 50 µg/mL
Essai de liaison à l'ADN <i>in vitro</i> (ADN de thymus de veau); sans S9	20, 25 ou 50 µg d'entacapone marqué au carbone 14	Négatif	
Essai d'aberration chromosomique <i>in vitro</i> sur lymphocytes humains; avec et sans S9	de 5 à 400 µg/plaque	Positif seulement en présence de S9	Brèches exclues 400 µg/mL; Brèches incluses 100 µg/mL
Test du micronoyau <i>in vivo</i> sur érythrocytes polychromatophiles de souris	40, 200 ou 1 000 mg/kg par voie orale; 35 mg/kg par voie i.v.	Négatif	
Essai de synthèse non programmée de l'ADN sur foie de rat <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>	600 ou 2000 mg/kg, par voie orale	Négatif	

Dans le cadre du test d'Ames (mutation bactérienne), l'entacapone s'est révélé dépourvu de pouvoir mutagène sur 4 souches de *Salmonella typhimurium* et 2 souches d'*Escherichia coli* en présence ou en l'absence d'activation métabolique (mélange S-9). L'exposition de cellules de lymphome de souris L5178Y à l'entacapone (éventail allant de 25 à 150 µg/mL) a entraîné une augmentation significative du nombre de mutations TK en présence et en l'absence d'activation métabolique. Le dénombrement des puits contenant de petites ou de grosses colonies a révélé que la majorité des mutations dues à l'entacapone étaient de type petite colonie; cette observation signifie que les lésions causées par l'entacapone sont de type chromosomique. L'entacapone ne semble pas se lier en quantité notable à

l'ADN de thymus exposé *in vitro* à des doses de cette substance allant de 25 à 50 µg/mL. Les bactéries, qui sont dépourvues de chromosomes, n'ont pas été affectées par l'entacapone. Par conséquent, il existe une bonne corrélation entre les résultats négatifs du test de liaison à l'ADN et ceux du test d'Ames; cette corrélation renforce l'hypothèse voulant que les lésions attribuables à l'entacapone se produisent à l'échelle des chromosomes.

Dans le cadre de l'essai d'aberration chromosomique *in vitro* mené sur des lymphocytes humains, l'exposition à l'entacapone a entraîné une augmentation du nombre d'aberrations uniquement en présence d'activation métabolique. L'augmentation significative de la fréquence d'aberration à la métaphase a été observée à la dose de 400 µg/mL (1,3 mM). À l'évaluation des indices mitotiques, l'entacapone s'est révélé plus cytotoxique en l'absence d'activation métabolique qu'en sa présence, car les doses toxiques différaient par un facteur d'environ 5. Les écarts observés entre les indices mitotiques pourraient être attribuables à des différences visant les périodes de traitement (traitement continu ou intermittent sans et avec activation métabolique, respectivement).

L'exposition à l'entacapone n'a pas entraîné de lésion chromosomique ou autre donnant lieu à la formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatophiles de souris, 24, 48 ou 72 h après la prise orale et unique de la dose maximale tolérée de 1000 mg/kg, ou 24 h après l'administration d'une seule dose de 35 mg/kg par voie i.v.

Études du pouvoir mutagène de l'entacapone pris avec l'association lévodopa-carbidopa

ESSAI	ÉVENTAIL DES DOSES D'ENTACAPONE	RÉSULTAT
Essai de mutation bactérienne (<i>S. typh.</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537); avec et sans activation métabolique (S9)	de 50 à 5000 µg/plaque	Négatif
<i>E. coli</i> WP2 pKM101, WP2 uvrA pKM101); avec et sans S9		Négatif
Test du micronoyau <i>in vivo</i> sur érythrocytes polychromatophiles de souris	40, 200 ou 1000 mg/kg par voie orale	Négatif

*Dans le cadre des essais de mutation bactérienne, toutes les doses administrées respectent le ratio entacapone : lévodopa : carbidopa de 4 : 4 : 1. Dans le cadre du test du micronoyau de souris, on a administré 40 mg/kg de lévodopa et 10 mg/kg de carbidopa par voie orale en association avec les diverses doses d'entacapone mises à l'essai.

Dans le cadre du test d'Ames, l'association lévodopa-carbidopa-entacapone n'a pas eu d'effet mutagène sur les 4 souches de *Salmonella typhimurium* et les 2 souches d'*Escherichia coli* en présence ou en l'absence d'activation métabolique (mélange S-9). La plus forte dose d'entacapone mise à l'essai s'est révélée toxique pour les bactéries employées dans ce test.

Chez la souris, l'administration d'entacapone (à des doses orales atteignant 1000 mg/kg), en association avec de la lévodopa et de la carbidopa (à raison de 40 et 10 mg/kg par voie orale respectivement), n'a pas entraîné la formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatophiles.

Études du pouvoir cancérogène de l'entacapone

Durée, espèce, nombre/sexe	Dose (mg/kg/j), par gavage dans de la MC#	Nbre d'animaux morts par sexe	% de survie suivant la dose administrée	Facteur d'exposition*, comparaison avec la posologie chez l'être humain (200 mg x 6 fois/jour)	Observations faites pendant l'essai et à l'autopsie
104 semaines, Souris CrI:CD-1 50 F / 50 M	0, 0, 20, 100, 600	22 M + 33 F 26 M + 31 F 23 M + 29 F 23 M + 33 F 36 M + 41 F**	M : 56; F : 34 M : 48; F : 38 M : 54; F : 42 M : 54; F : 34 M : 28; F -	M : 0,4; F : 0,8 M : 24; F : 32	Légère baisse de la consommation alimentaire (F)
104 semaines, Rat CrI:CDR (Sprague Dawley) 50 F / 50 M;	0, 0, 20, 90, 400	34 M + 31 F 26 M + 27 F 32 M + 32 F 32 M + 31 F 33 M + 36 F	M : 32; F : 38 M : 48; F : 46 M : 36; F : 36 M : 36; F : 38 M : 34; F : 28	M : 2,7 ; F : 4,1 M : 6,5 ; F : 9,9 M : 14 ; F : 32	Épithélioma des tubes urinifères (1 M) Épithélioma des tubes urinifères (1 F) Anémie bénigne (M) et épithélioma des tubes urinifères (1 F) Anémie bénigne (M); baisse du gain pondéral (M et F); augmentation du poids des reins (M); adénome des tubes urinifères (6 M); épithélioma des tubes urinifères (5 M)

* Le facteur d'exposition égale l'ASC_{animal} divisée par l'ASC_{humain}. L'ASC chez l'homme est le produit de l'ASC consécutive à l'administration d'une seule dose d'entacapone (200 mg) (1,5 h•µg/mL) par le nombre moyen de doses quotidiennes (6).

** Les autres souris femelles ont été sacrifiées à la 95^e semaine. #MC : méthylcellulose à 0,5 %

L'essai mené sur la souris n'a pas permis d'évaluer le pouvoir cancérogène de l'entacapone de façon satisfaisante à cause de la fréquence élevée de mortalité prématurée chez les animaux qui recevaient les plus fortes doses.

Pendant l'essai de 2 ans mené chez le rat, l'emploi d'entacapone à fortes doses (400 mg/kg) a entraîné l'apparition d'adénomes rénaux et l'augmentation du nombre d'épithéliomas chez les mâles. On n'a pas évalué le pouvoir cancérogène de l'entacapone administré avec l'association lévodopa-carbidopa.

RÉFÉRENCES

Essais précliniques

1. Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O., Jellinger K., Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of parkinson and huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *Journal of the neurological sciences*, 1973; 20: 415-455.
2. Kaakkola S., Wurtman R. Effects of COMT inhibitors on striatal dopamine metabolism: a microdialysis study. *Brain Research*, 1992; 587: 241-249.
3. Mannisto P., Tuomainen P. Effects of high single doses of levodopa and carbidopa on brain dopamine and its metabolites: modulation by selective inhibitors of monoamine oxidase and/or catechol-O-methyltransferase in the male rat. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1991; 344: 412-418.
4. Nissinen E., Linden I.B., Schultz E., Pohto P. Biochemical and pharmacological properties of a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor entacapone. *Naunyn- Schmiedebergs Archives of Pharmacology*, 1992; 346: 262-266.
5. Wikberg T., Vuorela A., Ottoila P., Taskinen J. Identification of major metabolites of the catechol-O-methyltransferase inhibitor entacapone in rats and humans. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*, 1993; 21: 81-92.

Essais cliniques

6. Ahtila S, Kaakkola S, Gordin A, *et al.* Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on the pharmacokinetics and metabolism of levodopa after administration of controlled-release levodopa-carbidopa in volunteers. *Clin Neuropharmacol*, 1995; 18: 46-57.
7. Illi A., Sundberg S., Koulu M., *et al.* COMT inhibition by high-dose entacapone does not affect hemodynamics but changes catecholamine metabolism in healthy volunteers at rest and during exercise. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1994; 32: 582-588.
8. Illi A, Sundberg S, Ojala-Karlsson P, Scheinin M, Gordin A. Simultaneous inhibition of catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase A: Effects on hemodynamics and catecholamine metabolism in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 1996;59:450-7.

9. Illi A, Sundberg S, Ojala-Karlsson P, Scheinin M, Gordin A. Simultaneous inhibition of catecholamine-O-methylation by entacapone and neuronal uptake by imipramine: Lack of interactions. *Eur J Clin Pharmacol*, 1996;51:273-6.
10. Kaakkola S, Gordin A, Männistö PT. General properties and clinical possibilities of new selective inhibitors of catechol -O-methyltransferase. *Gen Pharmacol*, 1994;25:813-24.
11. Kaakkola S, Teräväinen H, Ahtila S, Rita H, Gordin A. Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on clinical disability and levodopa metabolism in parkinsonian patients. *Neurology*, 1994;44:77-80.
12. Kaakkola S, Teräväinen H, Ahtila S, et al. Entacapone in combination with standard or controlled-release levodopa/carbidopa: a clinical and pharmacokinetic study in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 1995;2:341-7.
13. Keränen T, Gordin A, Harjola V-P, *et al.* The effect of catechol-O-methyltransferase inhibition by entacapone on the pharmacokinetics and metabolism of levodopa in healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol*, 1993; 16: 145-156.
14. Keränen T, Gordin A, Karlsson M, *et al.* Inhibition of soluble catechol-O-methyltransferase and single-dose pharmacokinetics after oral and intravenous administration of entacapone. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994; 46: 151-157.
15. Lyytinen J, Kaakkola S, Ahtila S, Tuomainen P, Teräväinen H. Simultaneous MAO-B and COMT inhibition in L-dopa-treated patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 1997;12:497-505.
16. Merello M, Lees AJ, Webster R, *et al.* Effect of entacapone, a peripherally acting catechol- O-methyltransferase inhibitor, on the motor response to acute treatment with levodopa in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994; 57: 186-189.
17. Myllylä V, Sotaniemi KA, Illi A, *et al.* Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on the pharmacokinetics of levodopa and on cardiovascular responses in patients with Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol*, 1993; 45: 419-423.
18. Nutt JG, Woodward WR, Beckner RM, *et al.* Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology*, 1994;44:913-9.
19. Ruottinen H, Rinne UK. Effect of one month's treatment with peripherally acting COMT inhibitor, entacapone, on pharmacokinetics and motor response to levodopa in advanced parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol*, 1996;19:222-233.

20. Ruottinen HM, Rinne JO, Ruotsalainen UH, *et al.* Striatal [¹⁸F]fluorodopa utilization after COMT inhibition with entacapone studied with PET in advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm [P-D Sect]*, 1995; 10:91-106.
21. Ruottinen H, Rinne UK. A double-blind pharmacokinetic and clinical dose-response study of entacapone as an adjuvant to levodopa therapy in advanced parkinsonian disease. *Clin Neuropharmacol*, 1996;19:283-296.
22. Ruottinen H, Rinne UK. Entacapone prolongs levodopa response in a one month double blind study in parkinsonian patients with levodopa related fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psych*, 1996;60:36-40.
23. Sawle HM, Burn DJ, Lammertsma AA, *et al.* The effect of entacapone (OR-611) on brain [¹⁸F]-6-L-fluorodopa metabolism: Implications for levodopa therapy of Parkinson's disease. *Neurology*, 1994;44:1292-7.
24. Sundberg S, Scheinin M, Illi A, *et al.* The effects of the COMT inhibitor entacapone on haemodynamics and peripheral catecholamine metabolism during exercise. *Br J Clin Pharmacol*, 1993; 36: 451-456.
25. ^{Pr}COMTAN*Product Monograph, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Submission Control No: 167424. Date of Revision: November 18, 2013.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-ENTACAPONE Comprimés d'entacapone, USP 200 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MYLAN-ENTACAPONE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-ENTACAPONE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Les comprimés MYLAN-ENTACAPONE contiennent de l'entacapone et sont employés avec l'association lévodopa-carbidopa ou l'association lévodopa-bensérazide pour traiter les patients atteints de la maladie de Parkinson chez qui la durée d'action de chaque dose de lévodopa raccourcit (« épuisement de l'effet ») et chez qui les symptômes de la maladie de Parkinson se mettent à fluctuer (réapparaissent avant la prochaine dose).

Les effets de ce médicament :

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, certaines parties du cerveau produisent moins de dopamine. On administre donc de la lévodopa par voie orale afin de compenser le manque de dopamine. La lévodopa est transformée en dopamine dans le cerveau, mais une partie de la dose administrée est dégradée et inactivée dans l'organisme avant d'atteindre le cerveau. MYLAN-ENTACAPONE aide à prévenir la dégradation de la lévodopa et permet d'augmenter la quantité de lévodopa qui atteint le cerveau. Lorsque MYLAN-ENTACAPONE est pris en même temps que la lévodopa, il aide la lévodopa à soulager les symptômes de la maladie de Parkinson, tels que le tremblement des membres, la raideur et la lenteur des mouvements. En l'absence de lévodopa, MYLAN-ENTACAPONE n'a aucun effet sur ces symptômes.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous NE DEVEZ PAS employer MYLAN-ENTACAPONE si :

- vous avez des antécédents de réaction allergique à l'entacapone ou aux autres ingrédients qui entrent dans la composition des comprimés MYLAN-ENTACAPONE (voir la section « Les ingrédients non médicinaux sont »);
- vous êtes atteint(e) d'une maladie du foie;

- vous prenez certains antidépresseurs (inhibiteurs de la MAO-A et de la MAO-B en association ou inhibiteur non sélectif de la MAO) ou si vous en avez pris dans les deux dernières semaines. Si vous prenez d'autres antidépresseurs et avez besoin d'information supplémentaire, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous pouvez prendre ces médicaments en même temps que MYLAN-ENTACAPONE;
- vous avez des antécédents de syndrome malin des neuroleptiques (SMN – réaction rare, mais grave à certains médicaments utilisés dans le traitement de troubles mentaux graves);
- vous avez été atteint(e) de rhabdomyolyse (forme rare de trouble musculaire) qui n'a pas été causée par une blessure;
- vous souffrez d'une maladie cardiaque, rénale, pulmonaire, sanguine ou hormonale non traitée;
- vous êtes porteur(se) d'un phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale), car le traitement pourrait alors vous exposer à un plus grand risque de crise hypertensive grave;
- vous ne devez pas prendre de médicaments sympathomimétiques, comme l'isoprotérénol, les amphétamines et l'épinéphrine, ou des produits contre le rhume et la toux contenant des médicaments de la même famille que l'épinéphrine;
- vous êtes atteint(e) de glaucome à angle fermé;
- vous êtes enceinte (voir ci-dessous);
- vous allaitez (voir ci-dessous);
- vous avez moins de 18 ans.

Si vous pensez être allergique, prenez conseil auprès de votre médecin.

Si un de ces cas s'applique à vous, consultez votre médecin avant de prendre MYLAN-ENTACAPONE.

L'ingrédient médicinal est :

La substance active de MYLAN-ENTACAPONE est l'entacapone.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés MYLAN-ENTACAPONE contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : **Noyau** : huile végétale hydrogénée, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline. **Enrobage** : glycérine/glycérol, hydroxypropyl méthylcellulose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium, polysorbate 80, sucrose, dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :

MYLAN-ENTACAPONE est disponible en comprimés dosés à 200 mg. Les comprimés MYLAN-ENTACAPONE sont d'un brun-orangé, de forme ovale et enrobés par film avec la gravure « EE200 » sur un côté et « M » sur l'autre.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Certaines personnes peuvent éprouver de la somnolence ou, rarement, s'endormir subitement (c.-à-d. sans ressentir de somnolence auparavant) pendant la prise de MYLAN-ENTACAPONE en association avec de la lévodopa et d'autres médicaments contre la maladie de Parkinson. Usez de prudence lorsque vous conduisez ou que vous faites fonctionner une machine. Si vous éprouvez une somnolence excessive ou un accès de sommeil subit, évitez de telles activités, et communiquez avec votre médecin.

Des études réalisées auprès de patients parkinsoniens ont démontré que cette population pourrait être particulièrement exposée aux mélanomes, une forme de cancer de la peau, comparativement aux personnes qui ne sont pas atteintes de la maladie de Parkinson. On ignore si ce phénomène est imputable à la maladie en soi ou aux médicaments utilisés pour la traiter. Votre médecin doit donc vous soumettre régulièrement à des examens de la peau.

Dans le cadre d'une étude menée auprès de patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce et traités par l'association lévodopa-carbidopa ou l'entacapone et l'association lévodopa-carbidopa pendant environ 3 ans en moyenne, des cas de cancer de la prostate ont été signalés plus fréquemment dans le groupe de patients recevant l'entacapone. On ignore si l'entacapone augmente le risque de cancer de la prostate. Il est donc important que les hommes traités par l'entacapone subissent régulièrement un examen de la prostate.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MYLAN-ENTACAPONE si :

- vous avez d'autres maladies;
- vous avez déjà subi une crise cardiaque ou souffert d'une autre maladie cardiaque, vasculaire ou pulmonaire;
- vous êtes atteint(e) d'une maladie du foie ou avez déjà présenté des résultats anormaux à une épreuve de la fonction hépatique (test évaluant le fonctionnement du foie);
- vous avez une grave maladie du foie;
- vous avez déjà présenté une maladie intestinale inflammatoire;
- vous avez des difficultés à uriner ou encore une prostate hypertrophiée, un cancer de la prostate ou un taux élevé d'antigène prostatique spécifique (APS);
- vous présentez des allergies à certains médicaments, aliments, colorants ou agents de conservation.

Les comprimés MYLAN-ENTACAPONE contiennent une sorte de sucre appelé sucrose. Si votre médecin a décelé chez vous une intolérance héréditaire au sucrose ou au fructose, vous ne devez pas prendre MYLAN-ENTACAPONE.

Informez votre médecin si vous, un membre de votre famille ou l'un de vos aidants vous apercevez que vous commencez à avoir des envies incontrôlables de vous comporter de façon inhabituelle ou que vous ne pouvez résister à la pulsion, au désir ou à la tentation de vous livrer à des actes qui pourraient être nuisibles pour vous-même ou pour autrui. Ces comportements sont appelés *troubles du contrôle des impulsions* et peuvent comprendre une forte impulsion à jouer (de l'argent), le fait de manger ou de dépenser de façon excessive, un désir sexuel anormalement prononcé ou une préoccupation liée à une augmentation des pensées ou des émotions sexuelles. Si de tels comportements apparaissent, il se pourrait que votre médecin doive revoir votre traitement.

Comme les comprimés MYLAN-ENTACAPONE sont pris en association avec la lévodopa, veuillez lire attentivement la notice d'emballage de la lévodopa.

Il est possible que la dose des autres médicaments visant à traiter la maladie de Parkinson doive être ajustée lorsqu'un traitement par MYLAN-ENTACAPONE est amorcé. Veuillez suivre les directives de votre médecin à ce sujet.

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une réaction rare, mais grave, à certains médicaments et peut se produire lorsque MYLAN-ENTACAPONE ou d'autres traitements contre la maladie de Parkinson sont interrompus soudainement ou si leur dose est réduite de façon subite. Pour connaître les symptômes du SMN, veuillez consulter la section « Procédures à suivre en ce qui concerne les effets secondaires ». Il est donc possible que votre médecin vous conseille de cesser de prendre MYLAN-ENTACAPONE ou d'autres traitements contre la maladie de Parkinson de façon graduelle.

Conduite automobile et utilisation de machines

La prise simultanée de MYLAN-ENTACAPONE et de lévodopa peut abaisser votre tension artérielle, ce qui risque de provoquer des vertiges ou des étourdissements. Vous devriez éviter de conduire un véhicule automobile ou de faire fonctionner des machines jusqu'à ce que vous soyez raisonnablement sûr que la prise de MYLAN-ENTACAPONE n'affecte par votre capacité à vous livrer à ces activités (voir la précaution dans la boîte ci-dessus).

Grossesse et allaitement

MYLAN-ENTACAPONE ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte. Il est donc important que vous avertissiez

votre médecin immédiatement si vous pensez être enceinte ou prévoyez le devenir.

MYLAN-ENTACAPONE ne doit pas être utilisé chez la mère qui allaite. Si vous allaitez, dites-le à votre médecin pour qu'il mette d'autres traitements à l'essai.

Demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Vous devez informer votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments n'ayant pas été prescrits par un médecin ou des produits à base de plantes médicinales. Il peut être nécessaire de changer les doses administrées, de prendre certaines précautions ou même d'abandonner certains de ces médicaments. Ces mesures peuvent s'appliquer aux médicaments en vente libre ou vendus sous ordonnance.

Vous devez tout particulièrement informer votre médecin si vous prenez un des produits suivants :

- des antidépresseurs comme les inhibiteurs de la MAO, la désipramine, la maprotiline, la venlafaxine et la paroxétine;
- la warfarine (pour éclaircir le sang);
- des suppléments de fer ou des multivitamines contenant du fer. Tout comme la lévodopa, MYLAN-ENTACAPONE peut nuire à l'absorption du fer dans les voies digestives. Par conséquent, vous devez prendre MYLAN-ENTACAPONE et les médicaments contenant du fer à au moins 2 ou 3 heures d'intervalle;
- d'autres médicaments qui peuvent abaisser la tension artérielle;
- si vous prenez un des médicaments suivants : le rimitérol, l'isoprénaline, l'épinéphrine, la norépinéphrine, la dopamine, la dobutamine, l'alpha-méthylidopa et l'apomorphine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez à la lettre les directives de votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée.

Si vous avez des inquiétudes à propos de l'horaire d'administration de vos médicaments, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien afin qu'ils puissent vous aider.

Dose habituelle :

MYLAN-ENTACAPONE doit toujours être pris en même temps qu'un médicament contenant de la lévodopa (association lévodopa-carbidopa ou lévodopa-bensérazide). Il se peut que vous preniez également d'autres médicaments contre la maladie de Parkinson en même temps que ce traitement, suivant les instructions de votre médecin.

Pour retirer le maximum de bienfaits de votre traitement contre la maladie de Parkinson, vous devez toujours prendre vos médicaments, y compris MYLAN-ENTACAPONE, exactement comme le médecin vous les a prescrits.

La dose habituelle de MYLAN-ENTACAPONE est de 200 mg (un comprimé), prise avec chaque dose de lévodopa. La posologie maximale recommandée s'établit à 200 mg, 8 fois par jour, donc à un total de 1600 mg/jour d'entacapone.

Votre médecin vous dira exactement combien prendre de comprimés MYLAN-ENTACAPONE.

Votre médecin pourrait vous suggérer d'augmenter ou de réduire la dose, selon la façon dont vous répondez au traitement.

Quand et comment prendre MYLAN-ENTACAPONE

MYLAN-ENTACAPONE peut être pris avec ou sans aliments. Il faut prendre les comprimés MYLAN-ENTACAPONE tels quels, sans les diviser ni les écraser.

À quoi s'attendre pendant le traitement par MYLAN-ENTACAPONE?

Peu de temps après avoir commencé à prendre MYLAN-ENTACAPONE ou n'importe quand pendant le traitement, il se peut que vous présentiez davantage de mouvements involontaires (dyskinésies), de nausées et de douleurs abdominales. Ces effets peuvent être plus marqués si vous prenez une dose élevée (de 1400 à 1600 mg/jour). Parce que MYLAN-ENTACAPONE accroît la disponibilité de la lévodopa, tant l'efficacité que les effets secondaires de cette dernière s'en trouvent accentués. Par conséquent, si vous êtes incommodé(e) par de tels effets après avoir commencé à prendre MYLAN-ENTACAPONE, p. ex., une plus grande fréquence de mouvements involontaires (dyskinésies), vous devriez communiquer avec votre médecin pour qu'il modifie la dose de lévodopa en vue de réduire l'intensité et la fréquence de ces effets.

Arrêt du traitement par MYLAN-ENTACAPONE

NE CESSEZ PAS de prendre MYLAN-ENTACAPONE à moins que votre médecin ne vous dise de le faire. S'il décide de mettre fin à votre traitement, votre médecin devra peut-être modifier les doses des autres médicaments que vous prenez

contre la maladie de Parkinson. L'arrêt brusque de MYLAN-ENTACAPONE et d'autres médicaments contre la maladie de Parkinson peut entraîner des effets indésirables, comme une raideur musculaire prononcée, une forte fièvre et une altération de la conscience.

Surdose :

Si vous avez pris une dose plus élevée que celle qui vous a été prescrite, communiquez immédiatement avec l'urgence d'un centre hospitalier, le centre antipoison de votre région ou votre médecin. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre le comprimé MYLAN-ENTACAPONE en même temps que votre dose de lévodopa, vous devez tout simplement prendre votre prochaine dose de lévodopa avec un comprimé MYLAN-ENTACAPONE. Consultez votre médecin si vous avez des doutes sur les procédures à suivre.

Ne prenez pas deux comprimés MYLAN-ENTACAPONE à la fois pour compenser la dose oubliée. Si vous avez omis plusieurs doses, veuillez en informer votre médecin immédiatement et suivre ses conseils.

Ne changez pas votre dose de MYLAN-ENTACAPONE sauf sur l'avis du médecin.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE
LES EFFETS SECONDAIRES**

Comme c'est le cas avec tout traitement médicamenteux, les patients traités par MYLAN-ENTACAPONE peuvent éprouver des effets secondaires, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tout le monde. Il est plus probable que ces effets secondaires se manifestent au début du traitement, mais il s'agit habituellement d'effets légers ou modérés qui exigent rarement l'arrêt du traitement.

Si vous éprouvez un des effets secondaires énumérés ci-dessous, informez-en votre médecin sans tarder.

Effets secondaires très fréquents (qui touchent plus de 1 patient sur 10)

- mouvements incontrôlables accompagnés d'une difficulté à réaliser des mouvements volontaires (dyskinésies);
- haut-le-cœur (nausées);
- coloration bénigne brun rougeâtre des urines.

L'emploi de MYLAN-ENTACAPONE peut également donner une coloration plus foncée à la sueur et à la salive.

Effets secondaires fréquents (qui touchent entre 1 et 10 patients sur 100)

- mouvements excessifs du corps (hyperkinésies);
- maux de tête;
- fièvre;
- tremblements;
- crampes musculaires de longue durée (dystonie), crampes aux jambes;
- hallucinations (voir, entendre, ressentir ou sentir des choses qui n'existent pas), confusion;
- réactions cardiaques ou artérielles autres qu'une crise cardiaque (p. ex., douleur à la poitrine, enflure ou coloration bleue des extrémités, essoufflement à l'effort, angine de poitrine, maladie touchant les valves du cœur ou d'autres affections relevées par le médecin);
- aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson;
- vomissements, diarrhée, douleur abdominale, constipation, sécheresse de la bouche;
- baisse de la tension artérielle survenant au moment de se lever rapidement d'une position assise ou couchée, accompagnée ou non de symptômes comme des étourdissements ou une sensation de tête légère, une augmentation de la transpiration, une chute ou un évanouissement;
- étourdissements, fatigue, augmentation de la transpiration, chute;
- vertige (sensation d'un mouvement circulaire ou de tourbillonnement);
- insomnie, cauchemars.

Effet secondaire peu fréquent (qui touche entre 1 et 10 patients sur 1 000)

- crise cardiaque (douleur à la poitrine souvent associée à une douleur à l'épaule gauche ou à la mâchoire, une sensation de resserrement dans la poitrine et de la transpiration)

Effets secondaires rares (qui touchent entre 1 et 10 patients sur 10 000) :

- résultats anormaux à une épreuve de la fonction hépatique.

Effets secondaires très rares (qui touchent moins de 1 patient sur 10 000)

- inflammation du côlon (colite) qui peut causer une diarrhée grave ou une perte de poids;

- agitation;
- perte d'appétit, perte de poids;
- urticaire;
- coloration anormale de la peau, des cheveux, de la barbe et des ongles;
- somnolence diurne excessive et accès de sommeil subit;
- syndrome malin des neuroleptiques (SMN), qui peut provoquer les symptômes suivants : raideur, secousses musculaires, tremblements, agitation, confusion, coma, hausse de la température corporelle, augmentation de la fréquence cardiaque et tension artérielle instable;
- inflammation du foie (hépatite), qui peut causer une perte d'appétit, une faiblesse, un épuisement, une perte de poids en relativement peu de temps, un jaunissement de la peau, des cheveux, des ongles ou du blanc des yeux ou des urines plus foncées;
- réactions cutanées graves (éruption cutanée pouvant être grave, rougeur de la peau, formation d'ampoules sur les lèvres ou les yeux ou encore dans la bouche, desquamation de la peau);
- rhabdomyolyse, une maladie grave des muscles qui cause une douleur, un endolorissement et une faiblesse musculaires et qui peut entraîner des problèmes aux reins.
- réaction allergique (les symptômes peuvent comprendre une rougeur, des démangeaisons, une éruption cutanée, une enflure de la peau, de l'urticaire, une enflure autour des yeux et des lèvres ou des mains, des pieds, du visage, de la langue ou de la gorge ainsi que tout problème à respirer ou à déglutir qui n'était pas présent avant la prise du médicament).

Dans de très rares cas, changements de comportement chez les patients qui prennent des médicaments contre la maladie de Parkinson; comme le jeu pathologique ou une modification de la libido (désir sexuel), incluant une activité sexuelle excessive.

L'emploi associé de MYLAN-ENTACAPONE et de la lévodopa peut entraîner une baisse de la tension artérielle et ainsi provoquer une hypotension posturale (ou orthostatique, soit une baisse de la tension artérielle survenant au moment de se lever rapidement d'une position assise ou couchée), accompagnées ou non de symptômes comme les étourdissements, les nausées, la syncope (perte de conscience) et la transpiration. L'hypotension peut survenir plus souvent au début du traitement avec MYLAN-ENTACAPONE. Vous devez donc éviter de vous lever rapidement, surtout si vous êtes resté assis(e) ou couché(e) longtemps. Vous devez être particulièrement prudent(e) si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent causer des

étourdissements ou une sensation de tête légère (baisse de la tension artérielle) lorsque vous vous levez d'une chaise ou d'un lit.

La diarrhée grave pouvant se manifester pendant la prise de MYLAN-ENTACAPONE peut entraîner une perte de poids significative chez certaines personnes. Certains des cas de diarrhée et de perte de poids observés ont été causés par l'inflammation du côlon survenue pendant le traitement par MYLAN-ENTACAPONE. Si vous avez la diarrhée, il est important d'en aviser votre médecin, afin qu'il puisse déterminer la cause de vos symptômes. Votre médecin devra également surveiller de près votre poids corporel. Il se peut qu'il modifie votre traitement pour prévenir la diarrhée et une perte de poids excessive.

Si vous manifestez une perte d'appétit, une faiblesse, un épuisement et une perte de poids qui vont en augmentant dans un laps de temps relativement court après le début de votre traitement par l'entacapone, communiquez avec votre médecin. Il/elle pourrait décider de vous faire passer un examen médical général incluant des prises de sang pour vérifier le fonctionnement de votre foie.

Certains patients traités par MYLAN-ENTACAPONE ont présenté des résultats anormaux à des épreuves sanguines, entre autres une diminution du nombre de globules rouges.

L'emploi de MYLAN-ENTACAPONE peut également occasionner d'autres effets indésirables. Si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de ces effets, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans délai des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Hallucinations (voir, entendre, ressentir ou sentir des choses qui n'existent pas)		√	
	Diarrhée		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE					
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans délai des soins médicaux d'urgence		
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas			
	Baisse de la tension artérielle survenant au moment de se lever rapidement d'une position assise ou couchée, accompagnée ou non de symptômes comme des étourdissements ou une sensation de tête légère, une augmentation de la transpiration, une chute ou un évanouissement		√		
	Réactions cardiaques ou artérielles autres qu'une crise cardiaque (p. ex., douleur à la poitrine, enflure ou coloration bleue des extrémités, essoufflement à l'effort, angine de poitrine, maladie touchant les valves du cœur			√	
Peu fréquent	Crise cardiaque (douleur à la poitrine souvent associée à une douleur à l'épaule gauche ou à la mâchoire, une sensation de resserrement dans la poitrine et de la transpiration)				√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE					
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans délai des soins médicaux d'urgence		
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas			
	Incapacité de résister à la tentation de se livrer à des actes qui pourraient nuire à soi-même ou à autrui; p. ex., une forte impulsion à jouer, la modification ou l'augmentation de l'intérêt sexuel, un comportement préoccupant pour vous et pour les autres, des dépenses ou achats incontrôlables et excessifs, une consommation excessive de nourriture ou le fait de manger de façon compulsive			√	
Très Rare	Somnolence diurne excessive, somnolence, endormissement soudain				√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans délai des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) (raideur, secousses musculaires, tremblements, agitation, confusion, coma, hausse de la température corporelle, augmentation de la fréquence cardiaque et tension artérielle instable)			√
	Inflammation du foie (hépatite), qui peut causer une perte d'appétit, une faiblesse, un épuisement, une perte de poids en relativement peu de temps, un jaunissement de la peau, des cheveux, des ongles ou du blanc des yeux ou des urines plus foncées			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans délai des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Réactions cutanées graves (éruption cutanée pouvant être grave, rougeur de la peau, formation d'ampoules sur les lèvres ou les yeux ou encore dans la bouche, desquamation de la peau)			√
	Rhabdomyolyse (douleur, endolorissement et faiblesse musculaires)			√
	Réaction allergique (les symptômes peuvent comprendre une rougeur, des démangeaisons, une éruption cutanée, une enflure de la peau, de l'urticaire, une enflure autour des yeux et des lèvres ou des mains, des pieds, du visage, de la langue ou de la gorge ainsi que tout problème à respirer ou à déglutir qui n'était pas présent avant la prise du médicament)			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu pendant la prise de MYLAN-ENTACAPONE,

communiquiez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les MYLAN-ENTACAPONE à la température ambiante (de 15°C à 30°C), à l'abri de la lumière.

Garder MYLAN-ENTACAPONE hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document, ainsi que la monographie de produit complète, préparée pour les professionnels de la santé, sont disponibles au : <http://www.mylan.ca>

Ce dépliant a été préparé par
Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379

Préparé le : 11 février 2014