

MONOGRAPHIE DE PRODUIT**^{Pr}APO-ENTACAPONE****Comprimés d'entacapone USP****200 mg****Adjuvant à l'association lévodopa-IDDC / Inhibiteur de la COMT****APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9****DATE DE RÉVISION :
27 janvier 2020****Numéro de contrôle : 235338**

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}APO-ENTACAPONE

Comprimés d'entacapone USP

200 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Adjuvant à l'association lévodopa-IDDC / Inhibiteur de la COMT

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

APO-ENTACAPONE (entacapone) est un inhibiteur sélectif réversible de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), d'action surtout périphérique. APO-ENTACAPONE, dénué d'effet antiparkinsonien intrinsèque, est conçu pour être associé à des préparations de lévodopa.

La COMT catalyse le transfert du groupement méthyle de la S-adénosyl-L-méthionine vers des substrats phénoliques à noyau catéchol. Les substrats physiologiques de cette enzyme comprennent : dopa, catécholamines (dopamine, norépinéphrine, épinéphrine) et leurs dérivés hydroxylés. En présence d'un IDDC (inhibiteur de la dopadécarboxylase), la COMT devient la principale enzyme responsable de la biotransformation de la lévodopa en 3-O-méthyl-dopa (3-OMD).

Le mode d'action de l'entacapone serait lié à une modification de la pharmacocinétique plasmatique de la lévodopa par suite d'inhibition de la COMT. Associée à la lévodopa et à un IDDC (carbidopa ou bensérazide), l'entacapone amplifie le ralentissement de la dégradation de la lévodopa dans les tissus périphériques en inhibant la biotransformation de la lévodopa en 3-OMD par la COMT. Le taux sérique de lévodopa demeure donc élevé plus longtemps. Chaque fréquence donnée d'administration de la lévodopa serait donc associée à un taux plasmatique de lévodopa plus soutenu, ce qui produirait une stimulation dopaminergique cérébrale également plus soutenue, et donc un effet plus marqué sur les signes et symptômes parkinsoniens. Toutefois, à un taux plus élevé de lévodopa correspond une incidence accrue d'effets secondaires du médicament, ce qui peut nécessiter un ajustement posologique.

Chez l'animal, bien que l'entacapone ne pénètre que peu le SNC, on a démontré qu'il inhibait l'activité centrale de la COMT. Chez l'humain, l'entacapone inhibe la COMT dans les tissus

périphériques. Les effets de l'entacapone sur l'activité centrale de la COMT chez l'humain n'ont pas été étudiés.

PHARMACODYNAMIE

Effet de l'entacapone sur l'activité érythrocytaire de la COMT

Les études menées auprès de volontaires sains et de parkinsoniens ont révélé que l'entacapone oral inhibait, de façon réversible et proportionnelle à la dose, l'activité érythrocytaire de la COMT chez l'humain. L'inhibition maximale de l'activité érythrocytaire de la COMT après administration de doses uniques de 200 mg ou 800 mg d'entacapone atteignait, respectivement, 64 % et 82 %.

Effet de l'entacapone sur la pharmacocinétique de la lévodopa et de ses dérivés

La coadministration de 200 mg d'entacapone et de l'association lévodopa-carbidopa augmente de ≈35 % la SSC (surface sous la courbe de la concentration) de la lévodopa et allonge la demi-vie de la lévodopa de 1,3 à 2,4 h. En général, le pic plasmatique de lévodopa et son délai d'apparition (T_{max} : 1 h) ne sont pas affectés. L'effet de l'entacapone apparaît dès la première dose et se maintient durant le traitement au long cours.

Dans une étude dose-effet menée chez des parkinsoniens, l'effet maximal d'une dose unique d'entacapone était atteint à 200 mg. Au-delà de 200 mg d'entacapone, la biodisponibilité de la lévodopa n'augmentait plus.

Les études menées auprès de volontaires sains et de parkinsoniens montrent que l'entacapone diminue la transformation de lévodopa en 3-OMD de manière proportionnelle à la dose.

L'administration au long cours d'entacapone à des parkinsoniens (200 mg, de 3 à 10 fois/jour) abaisse la SSC de la 3-OMD de 42 à 61 %.

PHARMACOCINÉTIQUE ET DEVENIR DE L'ENTACAPONE

La pharmacocinétique de l'entacapone est linéaire entre 5 mg et 200 mg. On a observé une légère perte de linéarité de la SSC au-delà de 400 mg, dans une étude dose-effet sur dose unique menée auprès de parkinsoniens. La pharmacocinétique de l'entacapone est indépendante de la coadministration de lévodopa-IDDC.

Absorption

On observe une importante fluctuation de l'absorption de l'entacapone chez un patient donné et entre patients.

L'entacapone est rapidement absorbé par le tube digestif, le pic plasmatique (C_{max}) étant atteint en ≈ 1 heure. Le médicament subit un important effet de premier passage hépatique, sa biodisponibilité avoisinant 35 % après dose orale unique de 200 mg. Après dose unique de 200 mg d'entacapone, la C_{max} avoisine 1,2 mcg/ml. La nourriture n'affecte pas significativement l'absorption de l'entacapone.

Distribution et liaison aux protéines

Le volume de distribution de l'entacapone à l'équilibre, après injection intraveineuse, est faible (20 l). L'entacapone n'est pas distribué largement dans les tissus, par suite de son affinité marquée pour les protéines plasmatiques. D'après les études *in vitro*, dans la fourchette de concentration de 0,4 à 50 mcg/ml l'entacapone est lié aux protéines plasmatiques à 98 %. L'entacapone est surtout lié à l'albumine sérique.

Biotransformation et élimination

L'entacapone subit une importante biotransformation, surtout dans le foie. Chez l'humain, la biotransformation de l'entacapone s'effectue principalement par isomérisation en isomère *cis*, puis par glucuronidation directe de la molécule mère et de l'isomère *cis*; le dérivé glucuroconjugué est inactif.

L'élimination de l'entacapone s'effectue principalement hors du rein. De 80 % à 90 % de la dose seraient excrétés dans les fèces (non confirmé chez l'humain). Environ 10-20 % de la dose sont excrétés dans l'urine. On ne retrouve que des traces d'entacapone sous forme inchangée dans l'urine. Le médicament est principalement excrété dans l'urine sous forme conjuguée à l'acide glucuronique (95 %). Parmi les dérivés urinaires, seulement ≈ 1 % résultent d'oxydation.

La clairance corporelle totale de l'entacapone, après administration intraveineuse, avoisine 800 ml/min. La demi-vie d'élimination de l'entacapone est courte; la demi-vie de la phase β avoisine 0,5 h et celle de la phase γ , 2,5 h. La phase β prédomine, la phase γ représentant ≈ 8 % de la SSC après administration intraveineuse.

Insuffisance hépatique

La biotransformation de l'entacapone est ralentie en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A et B) d'origine cirrhotique. Dans ce contexte, la SSC et la C_{max} sont environ 2 fois plus élevées que chez des volontaires sains appariés. En l'absence de données d'essais cliniques permettant d'établir une posologie efficace et sécuritaire dans l'insuffisance hépatique, l'entacapone ne doit pas être administré dans ce contexte (voir CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'entacapone a été étudiée chez des volontaires sains et en présence d'insuffisance rénale modérée (Clcr : 0,60-0,89 ml/sec/1,73 m²) ou grave (Clcr : 0,20-0,44 ml/sec/1,73 m²). La pharmacocinétique de l'entacapone n'était pas significativement modifiée, après dose orale unique de 200 mg, en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave.

Âge, sexe et race

La pharmacocinétique de l'entacapone ne dépend pas de l'âge. On n'a pas spécifiquement étudié l'influence du sexe. La plupart des patients des essais cliniques étant de race blanche (on ne retrouve que 4 Noirs dans un essai mené aux États-Unis, et aucun Asiatique dans l'ensemble des essais cliniques), on ne peut tirer de conclusion sur les effets de l'entacapone sur d'autres groupes que les sujets de race blanche.

Évaluation du potentiel d'interaction médicamenteuse

Effet de l'entacapone sur la biotransformation d'autres médicaments

Liaison aux protéines : L'entacapone est fortement lié aux protéines (98 %). Les études *in vitro* ont montré qu'à concentration thérapeutique, l'entacapone ne déplace pas les médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques (p. ex. : warfarine, acide salicylique, phénylbutazone et diazépam). Réciproquement, ces médicaments, à concentration thérapeutique, ne déplacent pas appréciablement l'entacapone.

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité comparée randomisée croisée à double insu après dose unique a été menée auprès de 21 volontaires des deux sexes de 18 à 65 ans, à jeun. La vitesse et le taux d'absorption de la substance à l'étude ont été mesurés et comparés après dose orale

unique de Comtan (entacapone) ou d'Apo-Entacapone, en comprimé à 200 mg. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant.

Résumé des données de biodisponibilité comparée

Entacapone (1 x 200 mg) Données d'observation à jeun (EA4091) Moyenne géométrique# Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Comprimés d'entacapone USP (Apotex Inc.)	Comprimés Comtan* (Novartis Pharma Canada Inc.) (Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%)#	Intervalle de confiance à 90 %#
SSC _t (ng•h/ml)	1833,18 1874,80 (23)	1831,08 1899,40 (32)	100,1	94,1 - 106,6
SSC _{inf} (ng•h/ml)	1839,65 1880,93 (23)	1834,18 1943,44 (32)	100,3	93,6 - 107,5
C _{max} (ng/ml)	1388,56 1472,15 (34)	1389,89 1685,17 (98)	99,9	84,7 - 117,9
T _{max} § (h)	1,67 (63)	1,17 (76)		
T _{1/2} § (h)	1,39 (35)	1,07 (21)		

§ Moyenne arithmétique (CV %) seulement

Estimation par la méthode des moindres carrés

L'efficacité de l'entacapone comme adjuvant à l'association lévodopa-IDDC dans le traitement de la MP a été démontrée dans 3 études multicentriques randomisées, à double insu, contrôlées par placebo, de 24 semaines, menées auprès de 676 patients atteints de maladie de Parkinson légère ou modérée (score moyen à l'échelle de Hoehn et Yahr : 1,5-3). Dans 2 de ces études (l'étude *Nordic Study* et l'étude *SEESAW*, menée en Amérique du Nord) la maladie était fluctuante, caractérisée par des phases décrites comme « on » (fonctionnement moteur relativement bon) et « off » (fonctionnement moteur relativement mauvais), malgré un traitement dopaminergique optimal. Dans la 3^e étude (étude *CELOMEN* menée en Allemagne et en Autriche), la fluctuation n'était pas requise pour l'inscription. En moyenne, les patients évalués recevaient une association lévodopa-IDDC depuis 8,3 ans; 86 % d'entre eux prenaient également d'autres antiparkinsoniens (agonistes dopaminergiques, sélégiline, amantadine, anticholinergiques) en plus de l'association lévodopa-IDDC.

Dans les 2 essais où les parkinsoniens présentaient une fluctuation motrice en fin d'intervalle

posologique, malgré un traitement dopaminergique optimal, les participants étaient randomisés à recevoir un placebo (n = 188) ou 200 mg d'entacapone (n=188) lors de chaque prise de lévodopa-IDDC (carbidopa ou bensérazide; moyenne : 4-6 prises/jour). La phase à double insu de ces essais durait 6 mois. Les participants devaient tenir un journal de la durée des phases « on » et « off » durant toute l'étude. Le principal paramètre d'évaluation, dans l'étude Nordic Study, était la durée totale moyenne des phases « on » notées dans le journal, par journée de 18 h, tandis que, dans l'étude SEESAW, on évaluait la proportion des heures de veille passées en phase « on » sur 24 h.

En plus des paramètres principaux, les paramètres d'efficacité secondaires étaient : la durée des phases « off »; le score à certaines sous-sections de l'échelle UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*); l'évaluation globale de l'état clinique par un chercheur et par le patient; le score à une échelle subjective en 7 points évaluant la capacité fonctionnelle globale du parkinsonien; et finalement les changements de posologie quotidienne de l'association lévodopa-IDDC. Les résultats obtenus pour le paramètre principal d'efficacité, dans les 2 études, figurent au Tableau 1.

TABLEAU 1 : Paramètre principal d'efficacité -- *Nordic Study* : durée des phases « on » (heures de veille); Étude SEESAW : pourcentage des heures de veille en phase « on »

<i>Nordic Study</i>			
	Placebo (n=86) Moyenne (±ET)	Entacapone (n=85) Moyenne (± ET)	Différence
Départ*	9,2 ± 2,5	9,3 ± 2,2	
Semaines 8-24*†	9,4 ± 2,6	10,7 ± 2,2	1 h 20 (8,3 %) IC ₉₅ % : 45 min, 1 h 56
Étude SEESAW			
	Placebo (n=102)	Entacapone (n=103)	Différence
Départ**	60,8 ± 14,0	60,0 ± 15,2	
Semaines 8-24**‡	62,8 ± 16,8	66,8 ± 14,5	4,5 % (35 min) IC ₉₅ % : 0,93 %, 7,97 %

* Durée quotidienne des phases « on » (h); † : Moyenne des résultats obtenus à la 8^e, 16^e et 24^e semaine pour le paramètre d'efficacité tel que défini dans le protocole.

** Proportion (%) du temps de veille en phase « on »; ‡ : Moyenne des résultats obtenus à la 8^e, 16^e et 24^e semaine pour le paramètre d'efficacité tel que défini dans le protocole.

L'effet du médicament sur la phase « on » était indépendant des facteurs suivants : âge, poids,

gravité de départ de la MP, dose de lévodopa et coadministration d'agoniste dopaminergique ou de sélégiline.

On observait également une baisse significative correspondante des phases « off ». La différence de durée des phases « off » à l'état de veille était de -1,3 h (entacapone) et 0 h (placebo) dans l'étude Nordic et -1,2 h (entacapone) et -0,3 h (placebo) dans l'étude SEESAW.

Arrêt de l'entacapone : Dans l'étude nord-américaine SEESAW, l'arrêt brusque de l'entacapone, sans changement de la dose de lévodopa-carbidopa, aggravait significativement plus les fluctuations que l'arrêt du placebo. Les symptômes étaient même parfois légèrement plus graves qu'au départ, mais 2 semaines après augmentation moyenne de la dose de lévodopa de 80 mg, ils avoisinaient les valeurs de départ. De même, dans l'étude Nordic, les symptômes parkinsoniens s'étaient aggravés significativement après arrêt de l'entacapone, d'après l'évaluation effectuée 2 semaines plus tard. À cette étape, les symptômes avoisinaient les valeurs de départ après augmentation de la dose de lévodopa d'environ 50 mg.

Dans le 3^e essai contrôlé par placebo (étude CELOMEN [Allemagne et Autriche]), comme dans les 2 autres essais, les patients étaient randomisés à recevoir 200 mg d'entacapone ou un placebo avec chaque dose de lévodopa-IDDC (≤ 10 fois/jour). L'essai CELOMEN était conçue pour étudier principalement l'efficacité. Les paramètres d'efficacité étaient : score UPDRS (sections II et III) et durée quotidienne totale des phases « on » (voir tableau 2).

TABLEAU 2 : Paramètres d'efficacité -- Essai CELOMEN (Allemagne et Autriche) : score UPDRS et heures de veille en phase « on »

UPDRS - AVQ*			
	Placebo (n =104) Moyenne (\pm ET)	Entacapone (n =191) Moyenne (\pm ET)	Différence
Départ	12,0 \pm 5,8	12,4 \pm 6,1	
Semaine 24	12,4 \pm 6,5	11,1 \pm 6,3	-1,35 IC ₉₅ -2,54, -0,16
UPDRS - Score moteur*			
	Placebo (n =102)	Entacapone (n =190)	Différence
Départ	24,1 \pm 12,1	24,9 \pm 12,9	
Semaine 24	24,3 \pm 12,9	21,7 \pm 12,1	-2,83 IC ₉₅ -4,95, -0,71
Heures de veille en phase « on » (journal du patient)**			
	Placebo (n = 60)	Entacapone (n =114)	Différence

Départ	10,1 ± 2,5	10,2 ± 2,6	
Semaine 24	10,6 ± 3,0	11,8 ± 2,7	1,08 IC ₉₅ 0,13, 2,03

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

**Patients présentant des fluctuations motrices et recevant 5-10 doses/jour

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-ENTACAPONE (entacapone) est indiqué comme adjuvant à l'association lévodopa-carbidopa ou lévodopa-bensérazide dans la maladie de Parkinson idiopathique, en présence de signes et de symptômes d'épuisement de l'effet médicamenteux en fin d'intervalle posologique (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Essais cliniques).

L'efficacité d'APO-ENTACAPONE n'a pas été systématiquement évaluée dans la maladie de Parkinson idiopathique en l'absence de signes et de symptômes d'épuisement de l'effet médicamenteux en fin d'intervalle posologique.

APO-ENTACAPONE devant être coadministré avec une association lévodopa-IDDC, on doit tenir compte de toutes les recommandations posologiques relatives aux associations lévodopa-carbidopa et lévodopa-bensérazide lorsqu'APO-ENTACAPONE est ajouté au traitement.

CONTRE-INDICATIONS

- APO-ENTACAPONE (entacapone) est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité connue à l'entacapone ou à tout excipient (voir la liste complète des ingrédients dans RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES - Composition).
- APO-ENTACAPONE est contre-indiqué en présence d'insuffisance hépatique.
- APO-ENTACAPONE ne doit pas être coadministré avec des IMAO (inhibiteurs de la monoamine-oxydase) non sélectifs (p. ex. : phénelzine et tranlylcypromine). Les préparations associant un inhibiteur sélectif de la MAO-A et un inhibiteur sélectif de la MAO-B équivalant à des préparations d'IMAO non sélectifs, il ne faut pas les administrer avec APO-ENTACAPONE et toute préparation de lévodopa. Il faut cesser d'administrer tout IMAO non sélectif ≥2 semaines avant d'administrer l'entacapone.

Il faut respecter la posologie maximale des inhibiteurs sélectifs de la MAO-B (p. ex. : 10 mg/jour pour la sélégiline) en cas de coadministration avec APO-ENTACAPONE et lévodopa (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses, Sélégiline).

- APO-ENTACAPONE ne doit pas être administré en présence de preuves cliniques ou biochimiques de maladie décompensée d'origine cardiovasculaire, endocrinienne, hématologique, pulmonaire (dont asthme) ou rénale.
- APO-ENTACAPONE est contre-indiqué en présence d'antécédents de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ou de rhabdomyolyse atraumatique.
- APO-ENTACAPONE ne doit pas être utilisé en présence de contre-indication aux amines sympathomimétiques.
- APO-ENTACAPONE est contre-indiqué en présence de phéochromocytome par suite de risque accru de crise hypertensive.
- APO-ENTACAPONE ne doit pas être administré en présence de glaucome à angle fermé.
- La lévodopa pouvant activer un mélanome malin, APO-ENTACAPONE ne doit pas être utilisé en présence de lésion cutanée douteuse non diagnostiquée ou d'antécédents de mélanome.

MISES EN GARDE

Endormissement subit

Des patients sous APO-ENTACAPONE et lévodopa-IDDC et/ou autres médicaments dopaminergiques ont rapporté s'être subitement endormis pendant des activités de la vie quotidienne, dont la conduite automobile, ce qui a parfois provoqué des accidents. Certains de ces patients avaient rapporté de la somnolence sous APO-ENTACAPONE et lévodopa-IDDC, mais d'autres n'avaient ressenti aucun symptôme avant-coureur (p. ex. : somnolence excessive), et croyaient avoir été bien éveillés jusqu'au moment de l'incident.

Le médecin doit aviser les patients de ces rapports d'endormissement subit, et souligner que le risque NE SE LIMITE PAS au début du traitement. Les patients doivent également être avisés du fait que l'endormissement peut survenir sans signe avant-coureur; on doit également vérifier l'existence de tout facteur d'augmentation du risque associé à l'association d'APO-ENTACAPONE et de lévodopa-IDDC : prise d'autres médicaments, trouble du sommeil.

Compte tenu des cas rapportés de somnolence et d'épisodes d'endormissement subit (précédé ou non de somnolence), le médecin doit prévenir les patients du risque lié à la conduite automobile et à l'utilisation de machines dangereuses, sous APO-ENTACAPONE et lévodopa-IDDC. Il faut aviser les patients, en cas de somnolence ou d'épisodes d'endormissement subit, de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines et de contacter immédiatement leur médecin (voir PRÉCAUTIONS - Renseignements destinés aux patients).

Des épisodes d'endormissement subit pendant des activités de la vie quotidienne ayant été associés à d'autres médicaments dopaminergiques, le remplacement de l'entacapone par ces médicaments n'éliminerait pas nécessairement les symptômes.

La baisse de posologie diminue nettement la somnolence, mais on manque de données pour déterminer une posologie éliminant les épisodes d'endormissement subit pendant des activités de la vie quotidienne.

La cause exacte de ces épisodes demeure inconnue, mais on sait que la maladie de Parkinson est associée à une perturbation de l'architecture du sommeil (somnolence diurne excessive, endormissement spontané) et que les médicaments dopaminergiques peuvent également causer de la somnolence.

Peau

Mélanome : Des études épidémiologiques ont montré que les sujets parkinsoniens présentaient un risque accru de mélanome (x2 à ≈6 fois) par rapport à la population générale. On ignore si ce risque accru est lié à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, comme la prise d'antiparkinsoniens. Par conséquent, on recommande aux patients et aux professionnels de la santé de surveiller, à intervalles réguliers et rapprochés, l'apparition de mélanome sous APO-ENTACAPONE (quelle qu'en soit l'indication) (voir PRÉCAUTIONS - Renseignements pour les patients). Idéalement, la peau devrait être examinée périodiquement par un professionnel qualifié (p. ex. : dermatologue).

Cancer de la prostate

On a rapporté des cas de cancer de la prostate, chez des hommes âgés, durant les essais cliniques sur l'association d'entacapone et de lévodopa-IDDC. On ignore la portée clinique de cette réaction indésirable (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Les médecins sont donc avisés de questionner tous les patients masculins sur les symptômes et les facteurs de risque du cancer de la prostate, avant d'administrer APO-ENTACAPONE et périodiquement par la suite.

Les médecins doivent également souligner aux patients l'importance du dépistage régulier du cancer de la prostate sous entacapone au long cours (voir PRÉCAUTIONS - Renseignements destinés aux patients).

Médicaments à biotransformation régie par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT)

Après administration simultanée d'une dose unique de 400 mg d'entacapone et d'une dose i.v. d'isoprénaline (isoprotérénol) ou d'épinéphrine, sans lévodopa-IDDC, l'augmentation maximale moyenne de la fréquence cardiaque durant l'infusion, par rapport au placebo, était d'environ 50 % (isoprénaline) et 80 % (épinéphrine).

Il faut donc user de prudence avec tout médicament à biotransformation régie par la COMT (isoprotérénol, épinéphrine, norépinéphrine, dopamine, dobutamine, alpha-méthyl-dopa, apomorphine, isoéthérine et bitolterol) en présence d'entacapone, quelle que soit la voie d'administration (dont l'inhalation), puisque les interactions résultantes peuvent produire une accélération de la fréquence cardiaque, voire des arythmies, et une fluctuation excessive de TA.

On a observé un épisode de tachycardie ventriculaire chez un volontaire sain de 32 ans ayant reçu de l'épinéphrine en perfusion et de l'entacapone par voie orale durant une étude d'interactions médicamenteuses. Le patient a dû recevoir du propranolol. Il semble exister un lien de causalité avec l'entacapone, mais on ne peut l'affirmer avec certitude.

Perte de poids anormale

On a observé des cas isolés associant l'apparition assez rapide d'anorexie, d'asthénie et de perte de poids, suivie d'augmentation du taux des enzymes hépatiques et de graves effets indésirables hépatiques. En cas d'apparition assez rapide d'anorexie, d'asthénie et de perte de poids, il faut envisager d'effectuer un examen médical général comprenant un bilan hépatique (voir PRÉCAUTIONS - Diarrhée et perte de poids).

Appareil cardiovasculaire

On a rapporté des cas d'infarctus du myocarde et d'autres cardiopathies ischémiques, sous entacapone et lévodopa-IDDC, durant les essais cliniques (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Il faut donc user de prudence avec l'entacapone en présence de cardiopathie ischémique ou de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

En présence d'antécédents d'infarctus du myocarde, ou d'arythmie auriculaire, nodale ou

ventriculaire résiduelle, il faut surveiller de près la fonction cardiaque durant l'ajustement posologique initial, dans un établissement disposant d'un service de soins intensifs cardiaques.

On recommande, sous entacapone au long cours, de vérifier périodiquement la fonction cardiovasculaire.

PRÉCAUTIONS

Généralités

On recommande de vérifier périodiquement les fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale durant un traitement prolongé par lévodopa-IDDC associé à APO-ENTACAPONE.

APO-ENTACAPONE accentue les effets de la lévodopa. Par conséquent, afin de minimiser les réactions indésirables dopaminergiques liées à la lévodopa (p. ex. : dyskinésie, nausée, vomissements et hallucinations), il pourrait falloir ajuster la posologie de lévodopa au cours des premiers jours ou des premières semaines de traitement par APO-ENTACAPONE.

APO-ENTACAPONE étant dénué d'effet antiparkinsonien intrinsèque, il ne peut être utilisé que comme adjuvant à la lévodopa-carbidopa ou à la lévodopa-bensérazide. Il faut donc tenir compte, en administrant APO-ENTACAPONE, des mises en garde et précautions liées à l'utilisation de la lévodopa-carbidopa ou de la lévodopa-bensérazide.

Si le traitement par APO-ENTACAPONE est interrompu, il faudra ajuster la posologie des autres antiparkinsoniens, particulièrement la lévodopa, afin de maîtriser adéquatement les symptômes parkinsoniens (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Syndrome malin des neuroleptiques

Un ensemble de symptômes évoquant le syndrome malin des neuroleptiques (caractérisé par : forte fièvre, rigidité musculaire, altération de la conscience [p. ex. : agitation, confusion, coma] et instabilité du système nerveux autonome [tachycardie, TA labile] et augmentation du taux de CPK) a été signalé lors de baisse rapide de la dose, d'interruption ou de modification du traitement antiparkinsonien. Dans certains cas, on pourrait n'observer qu'une partie des signes ou symptômes. Il faut penser à ce syndrome dans le diagnostic différentiel d'une forte fièvre ou de rigidité marquée.

On a rapporté, sous APO-ENTACAPONE, des cas comportant ce type de signes et de symptômes, surtout après une baisse rapide de la dose ou un arrêt brusque du médicament ou d'autres médicaments dopaminergiques. La nature complexe de ces cas complique l'attribution à l'entacapone d'un rôle éventuel dans leur pathogenèse. Aucun cas n'a été signalé après baisse de posologie rapide ou arrêt brusque de l'entacapone au cours des essais cliniques.

Le prescripteur doit user de prudence en mettant fin au traitement par l'entacapone. Si l'arrêt du médicament est nécessaire, il doit être lent. Si l'on décide de mettre fin au traitement par APO-ENTACAPONE, il faut exercer une surveillance étroite et ajuster la posologie des autres médicaments dopaminergiques au besoin. En cas de signes/symptômes, malgré une baisse progressive de la dose d'entacapone, il pourrait falloir augmenter la dose de lévodopa. La baisse graduelle de la dose d'APO-ENTACAPONE n'a pas fait l'objet d'évaluation systématique.

Rhabdomyolyse

On a observé, chez des parkinsoniens, de rares cas de rhabdomyolyse par suite de dyskinésie grave ou de syndrome malin des neuroleptiques (SMN). On a rapporté de très rares cas de rhabdomyolyse sous entacapone.

Les symptômes associés à la rhabdomyolyse comprennent : douleur, sensibilité et faiblesse musculaires, ecchymoses, fièvre, rétention urinaire, confusion et élévation du taux de CPK. On a rapporté des cas d'insuffisance rénale aiguë (complication grave de la rhabdomyolyse) chez des patients sous entacapone ayant présenté une rhabdomyolyse.

Hypotension orthostatique et syncope

APO-ENTACAPONE peut aggraver l'hypotension orthostatique induite par la lévodopa. Il faut donc user de prudence avec APO-ENTACAPONE en présence de médicaments pouvant causer de l'hypotension orthostatique. Lors des essais cliniques contrôlés, ≈1,2 % des patients sous entacapone (200 mg) ont présenté ≥1 épisode de syncope, contre 0,8 % sous placebo. Les signalements de syncope étaient généralement plus fréquents, dans les 2 groupes de traitement, chez les patients ayant déjà présenté un épisode documenté d'hypotension.

Diarrhée et perte de poids

Durant les essais cliniques, la diarrhée a été rapportée comme réaction indésirable par 60 des

603 patients (10,0 %) sous entacapone (200 mg) et chez 16 des 400 patients (4,9 %) sous placebo. Sous entacapone, la diarrhée, généralement légère ou modérée (8,6 %), était grave dans 1,3 % des cas. La diarrhée a motivé le retrait de 10 des 603 (1,7 %) participants (diarrhée légère ou modérée : 1,2 %; diarrhée grave : 0,3 %). La diarrhée disparaissait généralement après arrêt de l'entacapone. Deux patients ont dû être hospitalisés. Typiquement, la diarrhée survient après 4 à 12 semaines de traitement, mais elle peut apparaître dès la première semaine ou encore après plusieurs mois de traitement. En présence de diarrhée, on recommande de surveiller étroitement le poids : il pourrait falloir mettre fin au traitement pour prévenir une perte de poids excessive (voir aussi MISES EN GARDE -- Perte de poids anormale).

Colite

Certains des patients ayant présenté diarrhée et perte de poids sous entacapone ont ensuite reçu un diagnostic de colite, après colonoscopie et biopsie (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Rapports de pharmacovigilance). Une diarrhée prolongée ou persistante, attribuée à l'entacapone, peut constituer un signe de colite. En présence de diarrhée prolongée ou persistante, il faut cesser le traitement par entacapone et envisager des examens et un traitement appropriés.

Dyskinésie

APO-ENTACAPONE peut potentialiser les effets secondaires dopaminergiques de la lévodopa et entraîner (ou exacerber) une dyskinésie. Une baisse de la dose de lévodopa peut réduire cet effet secondaire, mais de nombreux patients des essais cliniques contrôlés continuaient à présenter fréquemment une dyskinésie malgré une posologie réduite de lévodopa. La dyskinésie a motivé l'abandon chez 1,5 % des patients sous entacapone (200 mg) et chez 0,8 % des patients sous placebo.

Psychiatrie

La lévodopa peut perturber l'état mental. Il faut surveiller étroitement l'apparition de changements mentaux (p. ex. : hallucinations et psychose), de dépression suicidaire et de comportement antisocial grave chez tout patient sous lévodopa-IDDC et APO-ENTACAPONE. Il faut user de prudence en présence de psychose ou d'antécédent de psychose.

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 : Le traitement dopaminergique de la maladie de Parkinson a été associé à des hallucinations. Lors des essais cliniques, on a signalé des hallucinations chez ≈4 % des patients sous entacapone (200 mg) ou placebo. Les hallucinations ont motivé l'arrêt du traitement et le retrait prématuré des essais cliniques chez 0,8 % des patients sous entacapone (200 mg), et chez 0 % des patients sous placebo; elles ont nécessité l'hospitalisation de 1,0 % des patients sous entacapone et de 0,3 % des patients sous placebo.

Complications fibreuses

Des cas de fibrose rétropéritonéale, d'infiltrat pulmonaire, d'épanchement pleural et d'épaississement pleural ont été signalés chez certains patients prenant des composés dopaminergiques dérivés de l'ergot. Ces complications peuvent disparaître à l'arrêt du médicament, mais elles ne disparaissent pas toujours complètement. On attribue ces effets indésirables à la composante moléculaire dérivée de l'ergot; toutefois, on ignore si d'autres médicaments amplifiant l'activité dopaminergique, mais non dérivés de l'ergot (p. ex. : l'entacapone) pourraient également les déclencher. Il faut noter que l'incidence escomptée des complications fibreuses est si faible que, même si l'entacapone causait de telles complications aussi fréquemment que d'autres médicaments dopaminergiques, il est peu probable que le phénomène ait été décelable dans un échantillon de la taille de la cohorte exposée à l'entacapone. Quatre cas de fibrose pulmonaire ont été rapportés pendant le développement

clinique de l'entacapone; 3 des patients recevaient également du pergolide et 1, de la bromocriptine. La durée du traitement par entacapone allait de 7 à 17 mois.

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

APO-ENTACAPONE peut rendre l'urine orange-brun (changement inoffensif). APO-ENTACAPONE peut également donner une couleur foncée à la sueur et à la salive.

Risque professionnel : acuité psychomotrice

L'association d'APO-ENTACAPONE et de lévodopa peut causer étourdissements et orthostatisme. Il faut donc aviser les patients de ne pas utiliser d'appareils dangereux et de ne pas conduire tant qu'ils ne sont pas certains que le médicament ne les affecte pas négativement.

L'association d'APO-ENTACAPONE et de lévodopa peut perturber fortement la conduite automobile et l'utilisation de machines. Les patients sous entacapone et lévodopa qui présentent des épisodes de somnolence et/ou d'endormissement subit doivent être avisés, jusqu'à disparition de tels épisodes récurrents, de s'abstenir de conduire ou de s'adonner à d'autres activités (p. ex. : utilisation de machines) où une vigilance réduite pourrait causer des blessures ou entraîner la mort du patient ou de tiers (voir MISES EN GARDE, Endormissement subit).

Populations particulières

Insuffisance hépatique

La biotransformation de l'entacapone est ralentie en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A et B) d'origine cirrhotique. Dans ce contexte, la SSC et la C_{max} sont environ deux fois plus élevées que chez des volontaires sains appariés. En l'absence de données d'essais cliniques permettant d'établir une posologie efficace et sécuritaire dans l'insuffisance hépatique, l'entacapone ne doit pas être administré dans ce contexte (voir CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'entacapone n'étant pas modifiée significativement en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave, aucun ajustement posologique n'est requis dans ce contexte. Il faut user de prudence avec APO-ENTACAPONE en présence de maladie rénale grave (voir Pharmacocinétique et devenir de l'entacapone). On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de l'hémodialyse sur l'entacapone.

Grossesse

On ne dispose d'aucune donnée provenant d'études ou d'utilisation clinique de l'entacapone durant la grossesse. L'utilisation d'APO-ENTACAPONE chez la femme en âge de procréer nécessite une évaluation comparée des avantages escomptés et des risques encourus pour la mère et l'enfant (voir TOXICOLOGIE, Études de reproduction).

Allaitement

Les études menées sur des rates ont démontré que l'entacapone passe dans le lait maternel.

On ignore toutefois si l'entacapone passe dans le lait maternel humain. L'innocuité d'APO-ENTACAPONE chez le nourrisson n'étant pas établie, il faut s'abstenir d'allaiter durant un traitement par APO-ENTACAPONE.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de l'entacapone n'étant pas établies chez l'enfant, ce médicament n'est pas recommandé avant l'âge de 18 ans.

Gériatrie

Aucun ajustement posologique n'est requis pour APO-ENTACAPONE en gériatrie.

Comorbidité

L'association d'APO-ENTACAPONE et de lévodopa est contre-indiquée en présence de preuves cliniques ou biochimiques de maladie décompensée d'origine cardiovasculaire, endocrinienne, hématologique, pulmonaire (dont asthme), hépatique ou rénale (voir CONTRE-INDICATIONS).

Il faut user de prudence avec APO-ENTACAPONE en présence de cardiopathie ischémique, d'obstruction des voies biliaires ou d'antécédents d'ulcère peptique ou de convulsions.

Cancérogenèse, mutagenèse et atteinte de la fertilité

Cancérogenèse

On a effectué des études de cancérogenèse de 2 ans chez la souris (≤ 600 mg/kg/jour) et chez le rat (≤ 400 mg/kg/jour). Chez le rat, la seule trouvaille reliée au traitement était une incidence accrue d'adénome et de carcinome du tubule rénal chez le mâle, à 400 mg/kg/jour. L'exposition

plasmatique (SSC) associée à cette dose représentait ≈ 20 fois l'exposition plasmatique estimée à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) d'entacapone (8 x 200 mg = 1600 mg). Chez la souris, on notait une incidence élevée de mortalité prématurée sous forte dose d'entacapone (600 mg/kg/jour, ce qui représente 2 fois l'exposition [mg/m²] associée à la DMRH). Les études effectuées sur la souris ne permettent donc pas d'évaluer adéquatement la cancérogenèse. Bien qu'aucune tumeur reliée au traitement n'ait été observée chez les animaux à faible dose, le potentiel cancérogène de l'entacapone n'a pas été évalué en profondeur.

Le pouvoir cancérogène de l'entacapone associé à la lévodopa-IDDC n'a pas été étudié.

Mutagenèse

L'entacapone était mutagène et clastogène dans le test de thymidine-kinase sur cellules de lymphome de souris (avec ou sans activation métabolique); il était clastogène pour des cultures de lymphocytes humains (en présence d'activation métabolique). L'entacapone, seul ou associé au Sinemet), était dénué d'effet clastogène *in vivo* dans un test du micronoyau chez la souris; il était dénué d'effet mutagène pour les bactéries dans une épreuve de mutation réverse (test d'Ames).

Tératogenèse

Des études de reproduction ont été menées sur l'entacapone chez le rat (≤ 1000 mg/kg/jour) et le lapin (300 mg/kg/jour). On observait une incidence accrue de variations fœtales dans les portées de rates sous forte dose, en l'absence de toxicité maternelle évidente. L'exposition plasmatique des mères au médicament (SSC), à cette dose, correspondait à ≈ 34 fois l'exposition clinique à la DMRH (8 x 200 mg = 1600 mg). On observait une fréquence accrue d'avortement et de résorptions (tardives/totales) ainsi qu'une baisse du poids fœtal dans les portées des lapines, à dose toxique pour la mère soit ≥ 100 mg/kg/jour (SSC correspondant à 0,4 fois l'exposition clinique à la DMRH). On ne constatait aucune évidence de tératogenèse dans ces études.

Toutefois, lorsque l'entacapone était administré à des rates avant l'accouplement et au début de la gestation, on observait une incidence accrue d'anomalies oculaires (macrophthalmie, microphthalmie, anophthalmie) dans les portées des rates ayant reçu ≥ 160 mg/kg/jour (SSC correspondant à 7 fois l'exposition clinique à la DMRH), sans évidence de toxicité maternelle. L'administration de doses ≤ 700 mg/kg/jour (SSC correspondant à 28 fois l'exposition clinique à la DMRH) à des rates pendant la fin de la gestation et la lactation ne produisait aucun signe

d'anomalie du développement chez les rejetons.

L'entacapone est toujours administré avec l'association lévodopa-IDDC, connue pour causer des malformations viscérales et squelettiques chez le lapin. On a évalué le potentiel tératogène de l'entacapone chez l'animal, mais le risque de tératogenèse relié à l'entacapone ajouté à l'association lévodopa-carbidopa n'a pas été évalué.

Atteinte de la fertilité

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez des rats mâles et femelles ayant reçu ≤ 700 mg/kg/jour d'entacapone (SSC correspondant à 28 fois l'exposition clinique à la DMRH de 8 x 200 mg).

Renseignements destinés aux patients

Les informations suivantes devraient être discutées par le médecin, les patients et les aidants :

1. Endormissement subit

Le médecin doit aviser les patients des cas d'endormissement subit signalés sous entacapone associé à la lévodopa-IDDC et/ou à d'autres agents dopaminergiques, et souligner qu'ils ne surviennent PAS SEULEMENT au début du traitement. Les patients doivent également être avisés du fait que l'endormissement peut survenir sans signe avant-coureur; il faut vérifier la présence de tout facteur augmentant le risque associé à APO-ENTACAPONE associé à la lévodopa/IDDC : prise d'autres médicaments, troubles du sommeil. Compte tenu des cas rapportés de somnolence et d'endormissement subit (précédé ou non de somnolence), le médecin doit prévenir les patients des risques liés à la conduite automobile et à l'utilisation de machines dangereuses, sous APO-ENTACAPONE et lévodopa/IDDC. Il faut aviser les patients, s'ils présentent de la somnolence ou des épisodes d'endormissement subit, de s'abstenir de conduire et d'utiliser des machines et de contacter immédiatement leur médecin.

2. Surveillance des mélanomes

Les patients doivent être avisés que des études menées auprès de parkinsoniens ont montré qu'ils pouvaient être à risque accru de mélanome, par rapport au reste de la population. On ignore si le phénomène est associé à la maladie de Parkinson elle-même ou aux médicaments antiparkinsoniens. On recommande donc aux patients et aux professionnels de la santé d'examiner régulièrement la peau des patients sous APO-ENTACAPONE.

3. Surveillance du cancer de la prostate

Il faut aviser les patients du fait que, dans une étude sur la maladie de Parkinson précoce où les patients recevaient durant ≈3 ans (moy.) soit la lévodopa-carbidopa seule, soit l'entacapone associé à la lévodopa-carbidopa, la fréquence de cancer de la prostate était plus élevée sous entacapone. On ignore si l'entacapone affecte le risque de cancer de la prostate. Les médecins doivent donc souligner aux patients l'importance du dépistage régulier du cancer de la prostate lors de traitement au long cours par APO-ENTACAPONE.

4. Diarrhée prolongée ou persistante

Il faut aviser les patients du fait qu'une diarrhée peut survenir sous entacapone, et pas uniquement au début du traitement. Parfois, une diarrhée prolongée a été associée à une colite (inflammation du côlon). En présence de légère diarrhée transitoire, le patient doit boire beaucoup de liquide et surveiller son poids. Si la diarrhée persiste, sans cause apparente, on recommande une évaluation médicale. Si l'on soupçonne que la diarrhée prolongée ou persistante est due à APO-ENTACAPONE, il faut mettre fin au traitement. Si la diarrhée prolongée est bien due à APO-ENTACAPONE, elle devrait disparaître après quelques jours. Si la cause de la diarrhée prolongée demeure inconnue, ou si la diarrhée continue après arrêt du médicament, il faudra envisager d'autres examens diagnostiques.

5. Comportements compulsifs

On doit prévenir les patients que des comportements compulsifs, tels des cas de jeu pathologique, 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 qu' APO-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 APO-ENTACAPONE. Certains désirs intenses ayant disparu après baisse de la dose ou arrêt du traitement, les médecins doivent envisager ce type d'ajustement à l'apparition de tels désirs intenses chez un patient sous APO- ENTACAPONE.

Interactions médicamenteuses

Liaison aux protéines

L'entacapone est fortement lié aux protéines (98 %). Les études *in vitro* ont montré qu'à concentration thérapeutique, l'entacapone ne déplace pas les médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques (p. ex. : warfarine, acide salicylique, phénylbutazone et diazépam).

Réciproquement, ces médicaments, à concentration thérapeutique, ne déplacent pas appréciablement l'entacapone (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Médicaments à biotransformation régie par les cytochromes P450

Des données d'études *in vitro* sur préparations de microsomes hépatiques humains indiquent que l'entacapone inhibe le cytochrome P450 2C9 ($IC_{50} \approx 4$ mcM).

D'autres isoenzymes des cytochromes P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A et CYP2C19) ne sont inhibées qu'à concentration très élevée d'entacapone (IC_{50} : de 200 à >1000 mcM). La concentration la plus élevée d'entacapone atteinte après administration orale de 200 mg avoisine 5 mcM, ce qui ne devrait pas inhiber ces enzymes.

Médicaments à biotransformation régie par le cytochrome P450 (CYP2C9)

On a démontré, *in vitro*, que l'entacapone inhibe l'activité du cytochrome P450 2C9, ce qui pourrait causer une interaction avec les médicaments dont la biotransformation est régie par cette isoenzyme (p. ex. : S-warfarine). Toutefois, dans une étude d'interactions médicamenteuses chez des volontaires sains, l'entacapone n'affectait pas le taux plasmatique de la S-warfarine, alors que la SSC de la R-warfarine augmentait de 18 % en moyenne (CI_{90} 11-26 %). L'INR augmentait de 13 % en moyenne (CI_{90} 6-19 %). On recommande donc de surveiller l'INR au début d'un traitement par entacapone en présence de warfarine.

Médicaments à biotransformation régie par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) :

On manque de données sur l'utilisation clinique de l'entacapone en association avec des médicaments à biotransformation régie par la COMT (p. ex. : médicaments à noyau catéchol [rimitérol, isoprénaline, épinéphrine, norépinéphrine, dopamine, dobutamine, alpha-méthylidopa, apomorphine et paroxétine]); voir MISES EN GARDE. Il faut user de prudence avec ces médicaments (quelle qu'en soit la voie d'administration, y compris l'inhalation), en présence d'entacapone, puisque les interactions résultantes peuvent causer une accélération de la fréquence cardiaque, voire des arythmies, et une fluctuation excessive de TA (voir MISES EN GARDE).

Inhibiteurs non sélectifs de la MAO : APO-ENTACAPONE ne doit pas être coadministré avec des IMAO (inhibiteurs de la monoamine-oxydase) non sélectifs (p. ex. : phénelzine et tranylcypromine). Les préparations associant un inhibiteur sélectif de la MAO-A et un inhibiteur sélectif de la MAO-B étant équivalentes à des IMAO non sélectifs, il ne faut pas les administrer avec APO-ENTACAPONE et toute préparation de lévodopa. Il faut cesser d'administrer tout

IMAO non sélectif ≥ 2 semaines avant d'administrer l'entacapone (voir CONTRE-INDICATIONS).

Sélégiline

Dans deux études d'interactions médicamenteuses chez des parkinsoniens, on n'observait aucune interaction entre l'entacapone et la sélégiline (10 mg) en présence de lévodopa-IDDC. Plus de 400 parkinsoniens ont pris de la sélégiline en association avec l'entacapone et la lévodopa-IDDC durant les études de phase 2 et 3 sans évidence d'interaction (voir également CONTRE-INDICATIONS).

Antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs du recaptage de la noradrénaline

Dans une étude sur dose unique auprès de volontaires sains, on n'observait aucune interaction entre l'entacapone et l'imipramine en l'absence de lévodopa-IDDC.

Le potentiel d'interaction entre l'entacapone et les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs du recaptage de la noradrénaline n'a pas été évalué systématiquement chez les parkinsoniens. On manque de données sur l'entacapone coadministré avec des antidépresseurs tricycliques ou des inhibiteurs du recaptage de la noradrénaline (désipramine, maprotiline et venlafaxine). Il faut donc surveiller les patients de près lors de coadministration d'APO-ENTACAPONE et de tels produits.

Inhibiteurs de la dopadécarboxylase

Carbidopa

On n'observait aucune interaction entre l'entacapone et la carbidopa à posologie recommandée; toutefois, une dose unique d'entacapone (>400 mg) peut réduire la biodisponibilité de la carbidopa.

Bensérazide

On n'a mené aucune étude d'interaction pharmacocinétique sur le bensérazide et l'entacapone.

L'entacapone augmente davantage la biodisponibilité de la lévodopa ($\approx 5-10\%$), à partir de la préparation classique de lévodopa-bensérazide qu'à partir d'une préparation classique de lévodopa-carbidopa. Les effets indésirables dopaminergiques pourraient donc être plus fréquents lorsque l'entacapone est ajouté à la lévodopa-bensérazide. Il pourrait donc falloir réduire davantage la dose de lévodopa au début du traitement par APO-ENTACAPONE chez un patient sous lévodopa-bensérazide (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Médicaments perturbant l'excrétion biliaire

APO-ENTACAPONE étant surtout excrété par voie biliaire, il faut user de prudence lors de coadministration de médicaments perturbant l'excrétion biliaire, la glucuroconjugaison et l'activité de la bêta-glucoronidase intestinale, dont le probénécide, la cholestyramine et certains antibiotiques (p. ex. : érythromycine, rifampicine, ampicilline et chloramphénicol).

Fer

Tout comme la lévodopa, APO-ENTACAPONE peut perturber l'absorption du fer par le tube digestif. Il faut donc séparer d'au moins 2 ou 3 heures la prise d'APO-ENTACAPONE et celle de suppléments ou de préparations de multivitamines contenant du fer.

Taux d'hormones

On sait que la lévodopa diminue la sécrétion de prolactine et augmente le taux d'hormone de croissance. La coadministration d'APO-ENTACAPONE et de lévodopa-IDDC ne modifie pas ces effets.

Épreuves de laboratoire

APO-ENTACAPONE est un chélateur du fer. On ignore les répercussions de l'entacapone sur les réserves en fer de l'organisme; on observait toutefois une tendance à la baisse du taux de fer sanguin durant un essai clinique. Dans un essai clinique contrôlé, le taux sérique de ferritine (marqueur de carence martiale et d'anémie infraclinique) ne changeait pas sous entacapone par rapport au placebo après 1 an de traitement, et l'incidence d'anémie et de baisse du taux d'hémoglobine ne différait pas entre les groupes.

Les épreuves de laboratoire requises sous lévodopa au long cours doivent également être effectuées en présence d'APO-ENTACAPONE.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

En tout, 1450 parkinsoniens ont reçu de l'entacapone durant les essais cliniques précédant la mise en marché. Environ 14 % des 603 patients sous entacapone, durant les essais cliniques à double insu contrôlés par placebo, ont abandonné le traitement par suite de réactions indésirables, par rapport à 9 % des 400 patients sous placebo. Les causes d'abandon les plus fréquentes (entacapone c. placebo) comprenaient, par ordre décroissant : causes psychiatriques (2 % c. 1 %), diarrhée (2 % c. 0 %), dyskinésie ou hyperkinésie (2 % c. 1 %),

nausée (2 % c. 1 %), douleur abdominale (1 % c. 0 %), aggravation des symptômes parkinsoniens (1 % c. 1 %).

Incidence des réactions indésirables durant les essais contrôlés par placebo

Les réactions indésirables le plus souvent signalées sous entacapone étaient : dyskinésie ou hyperkinésie (25 % c. 10 %), nausées (14 %), urine foncée (10 %), diarrhée (10 %), étourdissements (8 %) et douleur abdominale (8 %). La fréquence de la dyskinésie, des nausées et de la douleur abdominale pourrait augmenter à forte dose (>1400 mg/jour) par rapport à la fréquence observée à faible dose d'APO-ENTACAPONE.

Les réactions indésirables liées à l'entacapone, généralement légères ou modérées, motivent rarement l'abandon du traitement.

Tableau 3 : Essais contrôlés de phase III -- Réactions indésirables de fréquence ≥ 1 % sous entacapone, et plus fréquentes que sous placebo, sans égard à la cause

Réactions indésirables par système	Entacapone N=603 % des patients	Placebo N=400 % des patients
Système nerveux autonome		
Hypotension orthostatique	4,3	4,0
Organisme entier -- Réactions générales		
Fatigue	6,1	3,5
Douleur	6,0	4,5
Dorsalgie	5,0	3,0
Sudation accrue	3,6	3,0
Asthénie	1,8	1,3
Perte de poids	1,7	0,5
Fièvre	1,3	0,5
Syncope	1,0	0,8
Système nerveux central et périphérique		
Dyskinésie	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

Réactions indésirables par système	Entacapone N=603 % des patients	Placebo N=400 % des patients
Appareil digestif		
Nausée	13,8	7,5
Diarrhée	10,0	4,0
Douleur abdominale	8,1	4,5
Constipation	6,3	4,3
Vomitissements	4,0	1,0
Bouche sèche	3,0	0,3
Dyspepsie	2,3	0,8
Flatulences	1,5	0,3
Anorexie	1,5	1,3
Troubles digestifs	1,0	0,3
Gastrite	1,0	0,3
Appareil locomoteur		
Arthralgie	1,8	1,5
Hématologie		
Purpura	1,5	0,8
Psychiatrie		
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
Appareil reproducteur masculin		
Trouble prostatique	1,0	0,3
Système immunitaire		
Infection bactérienne	1,3	0,0
Appareil respiratoire		
Dyspnée	2,7	1,3
Bronchite	1,2	1,0
Classification secondaire - Événements		
Chute	4,1	3,5

Réactions indésirables par système	Entacapone N=603 % des patients	Placebo N=400 % des patients
Peau et phanères Éruption cutanée	3,6	3,0
Organes des sens Dysgueusie	1,0	0,3
Appareil urinaire Couleur anormale de l'urine Cystite	9,5 1,2	0,0 0,5

Autres réactions indésirables exclues de la liste, mais identifiées comme réactions indésirables fréquentes sous entacapone durant les essais cliniques et en pharmacovigilance : insomnie, aggravation du parkinsonisme et dystonie.

Réactions indésirables de fréquence <1 % sous entacapone durant les essais de phase III

Organisme entier : malaise, bouffées vasomotrices, perception de la température modifiée, aspiration, oedème généralisé, syndrome du tunnel carpien, douleur aux jambes;

Appareil cardiovasculaire -- symptômes généraux : hypertension artérielle, troubles valvulaires;

Système 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 digestif : gastro-entérite, œsophagite, trouble dentaire, sialorrhée, dysphagie, couleur anormale des selles, diverticulite, modification du transit, anomalie des selles;

Fréquence et rythme cardiaques : extrasystoles, bradycardie, bloc de branche gauche, fibrillation auriculaire;

Foie et voies biliaires : gamma-glutamyl-transférase accrue, cholélithiase, bilirubinémie, cholangite;

Métabolisme et nutrition : hyperglycémie, hypoglycémie, phosphatase alcaline accrue, hypercholestérolémie;

Appareil locomoteur : bursite, arthrite, tendinite;

Myocarde, endocarde, péricarde, valvules : angine;

Plaquettes, saignement et coagulation : épistaxis, thrombocytopénie;

Psychiatrie : nervosité, trouble de la pensée, concentration diminuée, rêves anormaux, délire, réaction paranoïde;

Appareil reproducteur féminin : adénofibrose mammaire;

Appareil reproducteur masculin : impuissance, dysfonction sexuelle;

Système immunitaire : herpès simplex;

Appareil respiratoire : pneumonie, pharyngite, sinusite;

Classification secondaire - événements : blessure infligée;

Peau et phanères : prurit, trouble cutané, dermite, eczéma, mycose cutanée;

Organes des sens : agueusie;

Appareil urinaire : incontinence, hématurie, albuminurie, dysurie, nycturie, douleur rénale;

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

Appareil visuel : diplopie, conjonctivite, cataracte, photopsie;

Globules blancs : leucopénie.

Les réactions indésirables suivantes, signalées une seule fois, sont considérées comme cliniquement importantes :

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

Infarctus du myocarde et autres événements de type cardiopathie ischémique

On a signalé des infarctus du myocarde et autres événements de type cardiopathie ischémique, sous entacapone associé à la lévodopa-carbidopa, durant les essais cliniques.

Lors de 13 études contrôlées à double insu, 2082 patients (âge médian ≈65 ans) présentant des fluctuations motrices en fin d'intervalle posologique (épuisement de l'effet thérapeutique) ont reçu de l'entacapone avec l'association lévodopa-IDDC et 1582 patients (âge médian ≈65 ans) ont reçu l'association lévodopa-IDDC pendant ≈6 mois (moy.). La fréquence d'infarctus du myocarde atteignait 0,53 % sous entacapone[†] et 0,32 % sous lévodopa-IDDC. D'autres cardiopathies ischémiques ont été signalées chez 1,54 % des patients sous entacapone contre 0,82 % sous lévodopa-IDDC.

On a mené une étude où des patients atteints de maladie de Parkinson au stade précoce (âge

[†] L'entacapone renvoie ici au médicament administré en concomitance avec une association lévodopa-IDDC.

médian : 61 ans) ont commencé un traitement de lévodopa-carbidopa-entacapone ou de lévodopa-carbidopa. Le traitement durait en moyenne ≈ 3 ans. La fréquence d'infarctus du myocarde atteignait 1,9 % sous lévodopa-carbidopa-entacapone et 0 % sous lévodopa-carbidopa. D'autres cardiopathies ischémiques ont été signalées chez 1,9 % des patients sous entacapone contre 3,5 % sous lévodopa-carbidopa. APO-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 atteints de cardiopathie ischémique ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. On recommande de vérifier périodiquement la fonction cardiovasculaire des patients lors de traitement par entacapone au long cours.

Cancer de la prostate

On a signalé des cancers de la prostate chez des hommes âgés sous entacapone et lévodopa-carbidopa durant les essais cliniques (voir PRÉCAUTIONS - Cancer de la prostate).

Durant l'étude sur la maladie de Parkinson au stade précoce, où les patients (âge médian : 61 ans) commençaient soit un traitement de lévodopa-carbidopa associé à l'entacapone, soit un traitement de lévodopa-carbidopa seule (traitement de ≈ 3 ans), on a signalé un cancer de la prostate chez 3,7 % des hommes sous entacapone-lévodopa-carbidopa contre 0,9 % sous lévodopa-carbidopa. Le risque de cancer de la prostate augmentait numériquement avec la durée du traitement, mais l'augmentation n'était pas statistiquement significative. APO-ENTACAPONE n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de Parkinson au stade précoce.

Durant 13 études contrôlées à double insu comprenant des patients (âge médian ≈ 65 ans) présentant des fluctuations motrices en fin d'intervalle posologique (durée moyenne du traitement ≈ 6 mois), la fréquence de cancer de la prostate était similaire chez les hommes sous entacapone (0,31 %) et chez ceux sous lévodopa-IDDC (0,20 %).

On ignore la portée clinique de ces résultats. Les médecins sont avisés de souligner à leurs patients l'importance du dépistage régulier du cancer de la prostate sous entacapone au long cours (voir PRÉCAUTIONS -- Renseignements destinés aux patients).

Épreuves de laboratoire

On a rapporté, sous entacapone, des baisses légères du taux d'hémoglobine, de la numération érythrocytaire et de l'hématocrite. Les processus en cause pourraient comprendre une

absorption réduite du fer dans le tube digestif. Lors de traitement au long cours (6 mois) par l'entacapone, on a observait une baisse cliniquement significative de l'hémoglobine chez 1,5 % des patients.

Rapports de pharmacovigilance

Le tableau 5 résume les rapports volontaires de réactions indésirables reçus depuis la mise en marché, mais non énumérés plus haut. Ces réactions étant rapportées de façon volontaire, dans une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec le médicament.

Tableau 5 : Réactions indésirables à l'entacapone -- Signalements spontanés depuis la mise en marché.

Réaction indésirable	Fréquence			
	Fréquente (≥1 %)	Peu fréquente (<1 % et ≥0,1 %)	Rare (<0,1 % et ≥0,01 %)	Très rare (< 0,01 %)
Foie et voies biliaires				
Hépatite à caractère surtout cholestatique				X
Élévation cliniquement significative des enzymes hépatiques			X	
Système nerveux central et périphérique				
Syndrome malin des neuroleptiques				X
Appareil digestif				
Colite				X
Appareil locomoteur				
Rhabdomyolyse				X
Peau et phanères				
Éruptions érythémateuses ou maculopapuleuses			X	
Urticaire				X
Couleur anormale : peau, cheveux, barbe, ongles				X

On a signalé, sous entacapone, des cas isolés d'insuffisance hépatique et de réactions cutanées graves évoquant l'érythème polymorphe et la nécrolyse épidermique toxique.

On a signalé des cas isolés d'œdème de Quincke après le début d'un traitement par lévodopa-IDDC-entacapone.

Les patients sous entacapone et lévodopa-IDDC ont très rarement déclaré s'être endormis en effectuant des activités de la vie quotidienne, notamment en utilisant un véhicule motorisé, ce qui a parfois causé des accidents (voir 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 DE LA SURDOSE

Symptômes

L'inhibition de la COMT par APO-ENTACAPONE (entacapone) est proportionnelle à la dose; une surdose massive d'APO-ENTACAPONE peut donc inhiber à 100 % cette enzyme chez l'humain et prévenir la biotransformation des catéchols endogènes et exogènes. La pharmacovigilance a fait état de cas isolés de surdose; la plus forte signalée dépassait 10 000 mg pour la lévodopa et 40 000 mg pour l'entacapone. Les signes et symptômes aigus de surdose comprenaient : agitation, dyskinésie, confusion, coma, bradycardie, tachycardie ventriculaire, respiration de Cheyne-Stokes, mydriase, activité réduite, somnolence, hypotonie, couleur anormale (peau, langue, conjonctive), chromaturie, insuffisance rénale légère, syndrome malin des neuroleptiques et urticaire.

Traitement de la surdose : On recommande hospitalisation, mesures générales de soutien et traitement symptomatique; il n'existe aucun antidote connu d'APO-ENTACAPONE. Le médicament étant rapidement absorbé et éliminé, sa durée de séjour moyenne est courte. Il n'existe aucune donnée sur la dialyse et l'hémo perfusion; elles ont peu de chances d'être utiles,

APO-ENTACAPONE étant fortement lié aux protéines plasmatiques. Le lavage gastrique immédiat et l'administration répétée de charbon activé peuvent accélérer l'élimination d'APO-ENTACAPONE en réduisant l'absorption ou la réabsorption du produit par le tube digestif. On doit surveiller étroitement les systèmes respiratoire et circulatoire et apporter les mesures de soutien appropriées. Durant le traitement de la surdose, il faut avoir à l'esprit le risque d'interaction médicamenteuse, particulièrement avec les médicaments à structure catéchol. Pour obtenir les informations les plus récentes sur le traitement d'une surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison le plus proche.

En cas de surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Mode d'administration

APO-ENTACAPONE (entacapone) étant dénué d'effet antiparkinsonien intrinsèque, il doit toujours être administré simultanément avec chaque dose de lévodopa-carbidopa ou de lévodopa-bensérazide. L'efficacité d'APO-ENTACAPONE en ajout aux préparations de lévodopa-IDDC à libération contrôlée n'est pas établie.

APO-ENTACAPONE est à prendre par la bouche avec ou sans nourriture (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Posologie

La posologie recommandée d'APO-ENTACAPONE est de 1 comprimé à 200 mg administré avec chaque dose de lévodopa-carbidopa ou de lévodopa-bensérazide, jusqu'à concurrence de 8 comprimés par jour (1600 mg/jour).

L'entacapone faisant augmenter la biodisponibilité de la lévodopa, et donc ses effets centraux, il pourrait falloir ajuster la posologie de lévodopa les premiers jours ou les premières semaines du traitement par entacapone, afin d'atténuer les réactions indésirables dopaminergiques liées à la lévodopa (p. ex. : dyskinésies, nausées, vomissements et hallucinations). Il faut parfois réduire la posologie quotidienne de lévodopa d'environ 10-30 %, soit en réduisant la dose de la préparation de lévodopa utilisée, soit en espaçant les doses, selon l'état clinique.

Dans les essais cliniques, il fallait généralement baisser la posologie chez les patients dont la dose quotidienne de lévodopa était ≥ 800 mg ou chez ceux qui présentaient une dyskinésie modérée ou grave avant de commencer le traitement par l'entacapone. La baisse moyenne de posologie de lévodopa durant les essais cliniques (requis par >58 % des patients sous lévodopa à >800 mg/jour) avoisinait 25 %.

APO-ENTACAPONE augmente davantage la biodisponibilité de la lévodopa ($\approx 5-10$ %) à partir de la préparation classique de lévodopa-bensérazide qu'à partir d'une préparation classique de lévodopa-carbidopa. Il pourrait donc falloir réduire davantage la dose de lévodopa au début du traitement par entacapone chez un patient sous lévodopa-bensérazide.

Insuffisance hépatique

En l'absence de données d'essais cliniques permettant d'établir un schéma posologique sûr et efficace dans l'insuffisance hépatique, l'entacapone ne doit pas être administré dans ce contexte (voir CONTRE-INDICATIONS)

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique d'APO-ENTACAPONE n'est requis en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave. On ne dispose d'aucune donnée sur APO-ENTACAPONE dans un contexte d'hémodialyse.

Gériatrie

Aucun ajustement posologique n'est requis en gériatrie.

Fin du traitement par APO-ENTACAPONE

L'arrêt rapide du traitement ou une baisse brutale de la dose d'APO-ENTACAPONE pourraient faire réapparaître les signes et symptômes parkinsoniens (voir Pharmacologie clinique, Essais cliniques) et provoquer un ensemble de symptômes ressemblant à un syndrome malin des neuroleptiques (voir PRÉCAUTIONS, Syndrome malin des neuroleptiques). Il faut envisager ce syndrome dans le diagnostic différentiel d'un tableau de forte fièvre ou de rigidité grave. Si l'on décide de mettre fin au traitement par APO-ENTACAPONE, il faut surveiller les patients étroitement et ajuster la posologie des autres traitements dopaminergiques au besoin. On n'a pas étudié spécifiquement la baisse graduelle des doses d'APO-ENTACAPONE, mais il semble prudent de réduire graduellement la posologie si l'on décide de mettre fin au traitement.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Produit actif

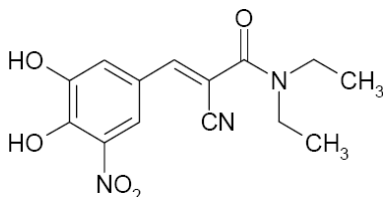
Dénomination internationale : entacapone

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

Formule moléculaire : C₁₄H₁₅N₃O₅

Masse moléculaire : 305,29 g/mol

Structure moléculaire :



Description :

L'entacapone est une poudre cristalline non hygroscopique jaune ou orange, pratiquement insoluble dans l'eau, mais légèrement soluble dans les solvants organiques. Le pKa avoisine 4,5. Le coefficient de partage dans une solution tampon à pH 7,4 de 1-octanol/phosphate est de -0,25. Le point de fusion se situe entre 163 °C et 166 °C.

Composition :

Chaque comprimé pelliculé d'APO-ENTACAPONE à 200 mg contient 200 mg de l'ingrédient actif entacapone. Ingrédients non médicinaux **Comprimé** : crospovidone et acide stéarique; **Enrobage** : hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, oxyde de fer rouge, oxyde de titane et oxyde de fer jaune.

Rangement :

Ranger à température ambiante (de 15 °C à 30 °C).

Ranger APO-ENTACAPONE hors de la portée et de la vue des enfants.

PRÉSENTATION

Les comprimés APO-ENTACAPONE (entacapone) USP à 200 mg sont orange foncé, ovales, biconvexes, pelliculés et gravés « APO » d'un côté et « ENT 200 » de l'autre. Les

comprimés APO-ENTACAPONE USP sont offerts en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE ANIMALE

In Vitro

L'entacapone, *in vitro*, est un puissant inhibiteur de la COMT; il supprime l'activité de la COMT dans les préparations grossières de tissus (cerveau, duodénum, érythrocytes de rat et d'humain, foie), la CI_{50} se situant, chez le rat, entre 0,01 mcM (S-COMT cérébrale) et 0,16 mcM (S-COMT hépatique). La CI_{50} de l'isomère Z de l'entacapone ([Z]-OR-611) est du même ordre de grandeur que celle de l'entacapone. La CI_{50} était comparable dans les érythrocytes d'humain et de rat.

La K_i , qui indique l'affinité de l'inhibiteur pour l'enzyme, atteignait 14 nM pour la sol-COMT hépatique chez le rat. Les études de cinétique enzymatique ont révélé que l'entacapone était un inhibiteur sélectif réversible de la COMT.

Ex Vivo

Dans des épreuves *ex vivo*, après administration orale ou i.v. d'entacapone (10 mg/kg), l'inhibition de la S-COMT correspondait généralement bien aux valeurs de CI_{50} mesurées *in vitro* dans les tissus correspondants, sauf dans le cerveau, puisque l'entacapone pénètre très peu dans le SNC.

Dans la plupart des tissus, l'inhibition transitoire de la COMT indiquait la nature réversible de l'inhibition de cette enzyme par l'entacapone. Chez le rat, l'inhibition de la COMT était plus complète et soutenue dans le duodénum que dans les autres tissus.

In Vivo

Pharmacocinétique de la lévodopa

Chez le rat, l'administration orale d'entacapone à raison de 0,3 à 30 mg/kg inhibait, de manière soutenue et proportionnelle à la dose, la biotransformation de la lévodopa sérique en 3-OMD. L'inhibition de la formation de la 3-OMD correspondait à une augmentation du taux de lévodopa dans le sérum de rat. De même, l'ajout d'entacapone (30 mg/kg) au traitement par lévodopa-carbidopa allongeait la demi-vie d'élimination de la lévodopa, multipliée par ≈ 5 après administration i.v. et par ≈ 2 après administration orale.

Inhibition périphérique de la COMT et biotransformation centrale de la lévodopa

Chez le rat, l'ajout d'entacapone au traitement par lévodopa-carbidopa réduisait le taux de 3-OMD et augmentait le taux de dopamine et de lévodopa dans le corps strié. Le taux d'AHV dans le corps strié ne diminuait pas, ce qui vient étayer la notion d'une inhibition de l'activité périphérique de la COMT par l'entacapone. Après ajout d'entacapone au traitement par lévodopa-carbidopa, on pouvait réduire la dose de lévodopa de 70 % et obtenir le même taux de dopamine dans le corps strié qu'avec la lévodopa-carbidopa seule. On observe, sous entacapone, une baisse significative du taux de 3-OMD et une augmentation significative du taux de lévodopa, ce qui démontre que l'entacapone augmente la biodisponibilité de la lévodopa dans le cerveau.

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

L'entacapone améliore significativement et de manière soutenue l'effet dopaminergique de la lévodopa coadministrée avec la carbidopa dans divers modèles animaux de MP.

L'administration orale d'entacapone (3, 10 et 30 mg/kg), en ajout au traitement par lévodopa-carbidopa, améliorait la locomotion de souris présentant une hypokinésie induite par la réserpine.

Chez le rat porteur de lésions unilatérales du locus niger par suite d'exposition à la 6-hydroxydopamine (6-OHDA), l'administration orale d'entacapone (1, 3 et 10 mg/kg) potentialisait le comportement giratoire controlatéral induit par l'association lévodopa-carbidopa, jusqu'à ≈3 heures après la prise. Dans une autre étude, l'administration orale d'entacapone (10 mg/kg) en ajout au traitement par lévodopa-carbidopa permettait de réduire de 50 % la dose de lévodopa sans diminution du comportement giratoire controlatéral.

L'administration orale d'entacapone (12,5 mg/kg) à des ouistitis traités par MPTP potentialisait significativement l'effet antiparkinsonien d'un traitement par faible dose de lévodopa-carbidopa.

Études spéciales

On a mené 3 études à court terme (8-15 jours) sur des rats afin de comparer la toxicité de l'entacapone et d'un autre inhibiteur de la COMT (tolcapone), entre 200 et 600 mg/kg/jour. Toutes ces études évaluaient le potentiel hépatotoxique des 2 composés, et l'une d'entre elles était conçue pour étudier l'association entre la toxicité et le découplage de la phosphorylation oxydative *in vivo*. On observait des signes de toxicité hépatique (hypertrophie centrolobulaire,

nécrose, vacuolisation) chez les rats ayant reçu du tolcapone à dose mortelle (400 mg/kg) (l'exposition plasmatique obtenue à 500 mg/kg correspondait à 26 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée [DMRH] de 1600 mg/jour); la dose seuil pourrait être de 300 mg/kg, puisque 1 des animaux exposés sur 19 présentait des changements hépatiques similaires à ceux observés sous forte dose. On observait une hausse de température corporelle ainsi que des changements de la respiration mitochondriale et du rapport ATP/ADP chez les rats ayant reçu du tolcapone (300 mg/kg) et du dinitrophénol (découplant de la phosphorylation oxydative). Par contre, on n'observait ni effet hépatotoxique (à l'histopathologie) ni effet sur la phosphorylation oxydative sous entacapone, quelle qu'en soit la dose (l'exposition plasmatique obtenue à la dose maximale de 600 mg/kg/jour correspondait à 26 fois l'exposition observée à la DMRH de 1600 mg/jour). On ignore la portée de ces observations chez l'humain.

Traitement	Dose mg/kg	Mortalité	Anomalies hépatiques microscopiques	Température corporelle	Rapport ATP/ADP (mitochondries hépatiques)	Rapport de contrôle respiratoire	SSC 0-24h h•µg/ml
Entacapone	200	0	Aucune (n=6)				159 (10 x humain)
	300	0	Aucune (n=20)	-	-	-	
	400	0	Aucune (n=5)	-			
	500	0	Aucune (n=20)	-	-	-	
	600	0	Aucune (n=11)	-			415 (26 x humain)
Tolcapone	200	0	Aucune (n=6)				325 (4 x humain)
	300	0	Hypertrophie centrolobulaire, vacuolisation (1/19 animaux)	↑	↓ (marginale)	↓	
	400	↑	Hypertrophie centrolobulaire, nécrose, vacuolisation (5/5 animaux)	↑			
	500	↑	Hypertrophie centrolobulaire, vacuolisation (14/20 animaux)	↑	↓	↓	
	600	↑	Hypertrophie centrolobulaire, nécrose focale, vacuolisation (9/11 animaux)	↑			
Dinitro-phénol	20	0	Hypertrophie centrolobulaire, nécrose (3/12 animaux)	↑	↓	↓	

Case vide = non évalué; - = comparable au groupe témoin; ↑ = augmentation; ↓ = diminution

Dans une étude *in vitro* sur les mitochondries hépatocytaires de rats, l'entacapone n'affectait pas le potentiel membranaire à concentration <100 mcM, alors que l'autre inhibiteur de la COMT (tolcapone) et le 2, 4-dinitrophénol abaissaient le potentiel membranaire des mitochondries proportionnellement à leur concentration. Les résultats de cette étude indiquent que l'entacapone n'est pas un découplant de la phosphorylation oxydative, puisqu'il est dénué d'effet sur le potentiel membranaire à concentration raisonnable.

Concentration requise pour abaisser de 50 % le potentiel membranaire mitochondrial *in vitro*

Entacapone	Tolcapone	Dinitrophénol
≥100 mcM	3-5 mcM	2 mcM

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme

Espèce	Sexe	Dose (mg/kg)	Voie	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 toxicité à court terme de l'isomère Z, considérée comme faible, est similaire à celle de l'isomère E de l'entacapone.

Toxicité de l'entacapone à moyen et à long terme

Espèce Souche	Posologie (mg/kg/j p.o.)	N ^{bre} /dose	Durée	Observations
Rat Han : Wistar	0, 15, 95* , 600 gavage dans MC	10 F/10 M	28 jours	Mortalité : 5 rats pendant l'essai, sans relation avec le traitement. 600 mg/kg/j : ↓ gain pondéral et consommation de nourriture chez M; ↑relative poids du foie chez F. Couleur anormale de l'urine chez les rats traités. ↓ Hb, érythrocytes, hématocrite, albumine et urée et ↑ ALT. ↓proportionnelle à la dose AST et LDH. Analyse d'urine : ↑ érythrocytes, chlorures et sodium. Macroscopie et microscopie : couleur anormale pelage et queue surtout. 95 et 600 mg/kg : Salivation accrue avant et après la prise, proportionnelle à la dose. L'examen histopathologique n'a révélé aucune anomalie liée au traitement.
Chien beagle	0, 10, 80* , (600)-200 gavage dans MC	3 F/3 M	28 jours	10 mg/kg/j : Vomissements 1 F, 1 seul jour. 80 mg/kg/j : Vomissements occasionnels chez quelques animaux et légère ↓ consommation de nourriture au début. Tendance vers couleur anormale urines et fèces. 600 mg/kg/j : Signes cliniques marqués 3 premiers jours. Vomissements fréquents, manque d'entrain, ↓ pondérale marquée. Dose ↓ à 400 mg/kg/j à partir du 4 ^e jour. Salivation, urine rouge orangée, fèces foncées, mais ↓ fréquence des vomissements. Par suite de ↓ pondérale continue, traitement suspendu la 3 ^e semaine, pendant laquelle absence de signes cliniques et gain pondéral normal. Reprise du traitement à 200 mg/kg/j la 4 ^e semaine : couleur anormale des urines et des fèces, et 1 épisode de vomissement chez 2 animaux. Absence d'anomalies ophtalmoscopiques, hématologiques, biochimiques, urinaires (sauf couleur anormale), macroscopiques ou microscopiques liées au traitement.
Rat (Cri:CD ^R) Sprague Dawley	0, 10, 65* , 400 gavage dans MC	12 F/12 M	13 semaines	Mortalité : 4 animaux, mais aucun signe relié au traitement à la nécropsie. 400 mg/kg/j : pelage taché (jaunâtre); salivation après la prise observée régulièrement pendant l'étude; ↓ gain pondéral chez M et F pendant la 1 ^e moitié de l'essai. ↓ Hb, glucose, triglycérides, hématocrite; Légère ↑ du taux de lymphocytes. 65 et 400 mg/kg/j : urine colorée (jaune orangée), proportionnellement à la dose durant toute l'étude. ↑ Hb urinaire. Examen macroscopique : couleur anormale pelage, peau et contenu du caecum.

Espèce Souche	Posologie (mg/kg/j p.o.)	N ^{bre} /dose	Durée	Observations
				L'examen histopathologique n'a révélé aucune anomalie liée au traitement.
Chien beagle	0, 10, 45*, (200) -300 en gélules	4 F/4 M	13 semaines	<p>Mortalité : aucune.</p> <p><u>300 mg/kg/j</u> : urine colorée et fèces foncées. Pelage devenant taché avec le temps. Salivation et vomissements occasionnels, avant et après la prise. Gain pondéral : seulement 22 % M et 36 % F. ↓ consommation de nourriture au début de l'étude et après ↑ de la dose à 300 mg/kg/j. Légère ↑ densité urinaire. Absence de changements liés au traitement sur : ECG, TA, paramètres hématologiques et biochimiques. ↑ liée à la dose du poids relatif du foie (M et F). Examen macroscopique : aucun changement lié au traitement. Histopathologie, seul changement noté : <u>augmentation marginale de vacuolisation cytoplasmique zones centrolobulaires du foie</u>. Noté chez 1, 1 et 4 animaux respectivement sous 10, 45 et 300 mg/kg/j. La portée de cette observation n'est pas claire.</p> <p><u>45 mg/kg/j</u> : urine colorée et fèces foncées. 10 mg/kg/j : fèces foncées occasionnelles.</p>
Rat (Cri:CD ^R) Sprague Dawley	0, 20, <u>90*</u> , 400 gavage dans MC	20 F/20 M	52 semaines	<p>Mortalité : mort ou sacrifice de 18 rats, sans relation avec le traitement.</p> <p><u>Toutes doses</u> : urine jaune orangée et salivation après la prise, liées à la dose.</p> <p><u>90 et 400 mg/kg/j</u> : fèces foncées, pelage taché (jaune).</p> <p><u>400 mg/kg/j</u> : ↓ gain pondéral, hémocrite bas, ↑ phosphore inorganique (F); ↑ Ph. Al^{c.}, ↓ plaquettes, ↑ sodium et potassium sériques (M); ↑ consommation d'eau; ↓ Hb et érythrocytes; ↓ ALT, AST et taux urinaires de sodium et de chlorures; ↑ fréquence de myocardite chronique;</p>
Chien beagle	0, 20, 80*, 300 en gélules	4 F/4 M	52 semaines	<p>Mortalité : nulle</p> <p><u>Toutes doses</u> : absence de changements liés au traitement sur : ophtalmoscopie, ECG et TA; Histopathologie : aucun changement lié au traitement.</p> <p><u>20 mg/kg/j</u> : fèces foncées et urine jaune foncé à l'occasion.</p> <p><u>80 et 300 mg/kg/j</u> : fèces foncées et urine orange vif (intensité liée à la dose), pelage taché (jaune ou orange).</p> <p><u>300 mg/kg/j</u> : (M et F) résistance active au gavage; ↓ gain pondéral et consommation de nourriture; anémie microcytaire hypochrome caractérisée baisse de Ht, Hb, VGM et Hb globulaire moyenne, et par une baisse légère de la numération érythrocytaire; ↓ passagère phospholipides, urée, cholestérol total; poids absolu et relatif de la thyroïde et poids relatif des glandes salivaires sous-maxillaires légèrement plus élevés que dans le groupe témoin.</p> <p>F : Salivation; ↓ numération globulaire lignée érythroblastique chez 2</p>

				animaux après 52 semaines.
--	--	--	--	----------------------------

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

Toxicité de l'entacapone associée à la lévodopa-carbidopa

Espèce Souche	Posologie (mg/kg/j p.o.)	Nbre/dose	Durée	Observations
Rat (Témoins : CD ^R) Sprague- Dawley	Entacapone : 0, 10, 60, 600 Lévodopa-carbidopa : 50/50 Gavage dans MC à 1,2 %	10 F/10 M	28 jours	<u>Mortalité</u> : mort prématurée de 6 rats durant l'étude, dont 4 sous forte dose, 1 sous dose intermédiaire et 1 rat témoin. Mort due à la technique de gavage dans 5 cas (perforation de l'oesophage). Cause non confirmée chez 1 des cas sous forte dose, peut-être due à la technique de gavage. Toutefois, dans ce cas, une relation causale avec le traitement ne peut être exclue. <u>Signes/Pathologie</u> : Pas de différences importantes (signes cliniques, hématologie, biochimie, analyse d'urine) par rapport à l'étude de toxicité orale de 28 jours sur l'entacapone seul. ↓ marginale de glycémie. L'examen macroscopique et microscopique de divers organes et tissus n'a révélé aucun changement lié au traitement.
Rat (Ctrl:CD ^R) Sprague Dawley	Entacapone/lévodopa/carbidopa : 0/ 0/ 0; 20/20/5; 50/ 50/ 12,5; 120/120/30; 120/0/0; 0/120/30 Gavage dans MC à 0,5 %	10 F/10 M	13 semaines	<u>Mortalité</u> : mort prématurée de 2 rats, considérée comme sans relation avec le traitement <u>Signes/Pathologie</u> : l'association entacapone-lévodopa-carbidopa (120, 120 ou 30 mg/kg/j x 3 semaines) était associée à : ↓ gain pondéral, signes cliniques reliés à lévodopa-carbidopa seulement ou à entacapone seulement et petits foyers d'érosion gastrique. Macroscopie : pelage et épithélium gastrique de couleur anormale sous entacapone. Microscopie : érosions locales mineures de la muqueuse gastrique chez 3/20 rats à 120-120-30 mg/kg/j, chez 1/10 à 0-120-30 mg/kg/j et chez 1/10 à 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 Gavage dans MC à 0,5 %	4 F/4 M	13 semaines	<u>Mortalité</u> : nulle. <u>Signes/Pathologie</u> : l'association entacapone-lévodopa-carbidopa (80, 80 et 20 mg/kg/j x 13 semaines) était associée à : ↑ signes cliniques dopaminergiques (p.ex. : stéréotypies, chorée, dystonie) à fréquence comparable à celle observée chez les singes ne prenant pas d'entacapone. Urine colorée à 40 ou 80 mg/kg/j d'entacapone. Fèces foncées sous forte dose d'entacapone. Aucun changement macroscopique ou microscopique lié au traitement n'a été observé.

Aucun signe de toxicité d'organe n'a été observé durant les études de toxicité à long terme. L'entacapone n'augmentait pas les effets toxiques de la lévodopa-carbidopa dans les études de toxicité portant sur l'association de ces produits.

Toxicité rénale

Dans une étude de toxicité de 1 an, l'entacapone (exposition plasmatique correspondant à 20 fois l'exposition humaine à la DMRH de 1600 mg) augmentait, chez le rat mâle, la fréquence de néphrotoxicité sous forme de : tubules en régénération, épaissement des couches basales, infiltration de mononucléaires, cylindres protéiques dans les tubules. Ces effets n'étaient pas accompagnés de changements biochimiques, et il n'existe aucune méthode de surveillance établie pour détecter de telles lésions chez l'humain. Cette toxicité pourrait être spécifique à l'espèce, mais rien ne permet de l'affirmer.

Étude de tératologie et de reproduction

Dans l'étude de segment I, l'entacapone était dénué d'effet sur la fertilité mâle ou femelle, jusqu'à 350 mg/kg, 2 fois par jour. L'exposition obtenue dans cette étude correspondait à 50 fois l'exposition moyenne chez l'humain (SSC_{humain} à 200 mg, 6 fois par jour).

Dans les études de segment II, l'entacapone n'était pas tératogène jusqu'à 500 mg/kg 2 fois par jour (1000 mg/kg/jour), ce qui correspond à environ 100 fois l'exposition moyenne chez l'humain. Le lapin ne tolère pas l'entacapone aussi bien que le rat, l'augmentation de la dose étant limitée par une toxicité maternelle; l'exposition obtenue ne correspondait qu'à 5 fois l'exposition moyenne chez l'humain. On observait une fréquence accrue d'avortement et de résorptions tardives/totales, de même qu'un poids fœtal réduit, à partir de la dose produisant une toxicité maternelle de 100 mg/kg/jour ($SSC = 0,4$ fois la SSC humaine à la DMRH de 1600 mg/jour).

Dans les études de segment III, l'entacapone administré aux mères était sans effet sur le développement prénatal et postnatal, et sur la croissance ou la fertilité des rejetons de la génération F1. L'exposition obtenue durant ces études correspondait à ≤ 50 fois l'exposition moyenne chez l'humain.

Mutagenèse

ÉTUDE	Fourchette des doses d'entacapone	RÉSULTAT	Plus faible dose à résultat positif
Mutagenèse bactérienne (<i>S. typh.</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537; <i>E. coli</i> WP2 pKM101, WP2 uvrA pKM101); ± S9	15,625 - 2000 mcg/gélose	Négatif	
Mutagenèse sur cellules de mammifère (lymphome murin L5178Y (±Tk <i>in vitro</i>); ± S9	2,5 - 400 mcg/ml	Positif	Plage de concentration constante de 25 à 50 mcg/ml
Liaison à l'ADN <i>in vitro</i> (ADN de thymus de veau); ± S9	20, 25 ou 50 mcg d'entacapone marqué au C ¹⁴	Négatif	
Aberration chromosomique <i>in vitro</i> sur lymphocytes humains; ± S9	5-400 mcg/gélose	Positif seulement en présence de S9	Brèches exclues 400 mcg/ml; Brèches incluses 100 g/ml
Micronoyau <i>in vivo</i> sur érythrocytes polychromatophiles de souris	40, 200 ou 1000 mg/kg par voie orale; 35 mg/kg <i>i.v.</i>	Négatif	
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	

L'entacapone n'était pas mutagène dans le test d'Ames (mutation bactérienne) sur 4 souches de *Salmonella typhimurium* et 2 souches d'*Escherichia coli* avec ou sans activation métabolique (mélange S-9). L'entacapone augmentait significativement la fréquence de mutants TK dans les cellules de lymphome murin L5178Y dans la fourchette de concentration de 25 à 150 mcg/ml, avec ou sans mélange S-9. Le décompte des puits contenant de petites ou de grosses colonies montrait que la plupart des mutations dues à l'entacapone étaient de type petite colonie, ce qui signifie que l'entacapone produit des lésions chromosomiques. L'entacapone ne semble pas se lier à l'ADN, *in vitro*, d'après l'exposition d'ADN de thymus à l'entacapone à 25-50 mcg/ml. Les bactéries, dépourvues de chromosomes, n'étaient pas affectées par l'entacapone. Les résultats négatifs pour la liaison à l'ADN correspondent donc bien aux résultats du test d'Ames, ce qui renforce l'hypothèse voulant que les lésions induites par l'entacapone se produisent au niveau des chromosomes.

Dans l'épreuve d'aberration chromosomique *in vitro* sur lymphocytes humains, l'entacapone n'augmente le nombre d'aberrations qu'en présence du mélange S-9. On observait une augmentation significative de la fréquence de métaphases aberrantes à 400 mcg/ml (1,3 mM). À l'évaluation de l'indice mitotique, l'entacapone s'avérait plus toxique pour les cellules en l'absence

de mélange S-9, la concentration toxique étant 5 fois moins élevée qu'en présence du mélange. L'écart observé dans l'indice mitotique pourrait résulter de différences dans la durée du traitement (traitement continu sans S-9, traitement intermittent avec S-9).

L'entacapone n'induisait aucune lésion chromosomique ou autre conduisant à la formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatophiles de souris, 24, 48 ou 72 h après prise orale unique de la DMT de 1000 mg/kg, ou 24 h après l'administration d'une dose i.v. unique de 35 mg/kg.

Mutagenèse de l'entacapone associé à la lévodopa-carbidopa

Étude	Fourchette de doses d'entacapone	RÉSULTAT
Mutation bactérienne (<i>S. typh.</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537); ± S9 <i>E coli</i> WP2 pKM101, WP2 uvrA pKM101); ± S9	50 - 5000 mcg/gélose	Négatif Négatif
Test du micronoyau <i>in vivo</i> sur érythrocytes polychromatophiles de souris	40, 200 ou 1000 mg/kg par voie orale	Négatif

*Les épreuves de mutation bactérienne utilisaient un rapport entacapone:lévodopa:carbidopa de 4:4:1. Test du micronoyau de souris : administration orale de 40 mg/kg de lévodopa + 10 mg/kg de carbidopa + entacapone à dose variable.

L'association d'entacapone et de lévodopa-carbidopa ne s'est pas avérée mutagène dans le test d'Ames de mutation bactérienne sur 4 souches de *Salmonella typhimurium* et 2 souches d'*Escherichia coli* avec ou sans activation métabolique (mélange S-9). La plus forte dose d'entacapone était toxique pour les bactéries utilisées.

Chez la souris, l'entacapone (≤1000 mg/kg p.o.) associé à la lévodopa-carbidopa (40 + 10 mg/kg p.o.) n'induisait pas la formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatophiles.

Cancérogenèse

Durée, espèce, nombre	Dose en mg/kg/j par gavage dans MC#	Nbre d'animaux morts M/F	% de survie par dose	Multiple de l'exposition humaine à 200 mg, 6 fois/jour *	Observations durant l'étude et à la nécropsie
104 semaines, Souris Crl:CD-1 50 F/50 M	0, 0, 20, 100, 600	22M + 33F 26M + 31F 23M + 29F 23M + 33F 36M+ 41F**	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 consommation de nourriture (F)
104 semaines, Rat Crl:CDR (Sprague Dawley) 50 F /50 M;	0, 0, 20, 90, 400	34M + 31F 26M + 27F 32M + 32F 32M + 31F 33M + 36F	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	- Carcinome tubulaire (1M) Carcinome tubulaire (1F) Anémie légère (M) et carcinome tubulaire (1F) Anémie légère (M); gain de poids ↓ (M + F); ↑ poids des reins (M); adénome tubulaire (6M); carcinome tubulaire (5M)

* Calculé en divisant la SSC chez l'animal par la SSC chez l'humain. SSC chez l'humain : multiplication de la SSC de l'entacapone après une seule dose de 200 mg (1,5 h•mcg/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'étude menée sur la souris ne permettait pas d'évaluer adéquatement le potentiel cancérigène de l'entacapone par suite de la forte incidence de mortalité prématurée sous forte dose.

Durant l'étude de 2 ans sur le rat, l'entacapone à forte dose (400 mg/kg) entraînait l'apparition d'adénomes rénaux et faisait augmenter le nombre de carcinomes chez les mâles. Le potentiel cancérigène de l'entacapone associé à la lévodopa-carbidopa n'a pas été évalué.

RÉFÉRENCES

Études 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-Schmiedeberg's 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.

Études cliniques :

6. Ahtila S, Kaakkola S, Gordin A, et coll. 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 coll. 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 coll. 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 coll. The effect of catechol-Omethyltransferase 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 coll. Inhibition of soluble catechol-Omethyltransferase 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 coll. 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 coll. 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 coll. Effect of peripheral catechol-Omethyltransferase 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 coll. 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 coll. 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 coll. The effects of the COMT inhibitor entacapone on haemodynamics and peripheral catecholamine metabolism during exercise. *Br J Clin Pharmacol*, 1993; 36: 451-456.
 25. Monographie de produit - Comprimés ^PrCOMTAN® (entacapone) . Novartis Pharma Canada Inc., révision : 18 novembre 2013.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr APO-ENTACAPONE
Comprimés de entacapone USP**

Cette notice est la troisième partie de la monographie du produit APO-ENTACAPONE publiée lorsque le médicament a été approuvé pour vente au Canada. Elle est expressément destinée aux consommateurs. La notice est un résumé qui ne donne pas tous les renseignements sur APO-ENTACAPONE. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour toute question sur le médicament.

AU SUJET DU MÉDICAMENT

Indications :

APO-ENTACAPONE contient de l'entacapone. On l'ajoute aux associations de médicaments lévodopa-carbidopa ou lévodopa-bensérazide, contre la maladie de Parkinson, lorsque la durée d'action des doses de lévodopa raccourcit et que les symptômes parkinsoniens augmentent avant la dose suivante.

Mode d'action :

Dans la maladie de Parkinson, la quantité de dopamine diminue dans certaines parties du cerveau; on administre donc de la lévodopa par la bouche pour compenser le manque de dopamine. La lévodopa est transformée en dopamine dans le cerveau, mais une partie de la dose administrée est transformée en substance inactive avant d'atteindre le cerveau. APO-ENTACAPONE aide à prévenir la dégradation de la lévodopa ce qui augmente la quantité de lévodopa à atteindre le cerveau. APO-ENTACAPONE, pris avec la lévodopa, aide ce médicament à soulager les symptômes de la maladie de Parkinson, tels que : tremblement des membres, raideur et lenteur des mouvements. APO-ENTACAPONE lui-même n'a aucun effet sur les symptômes parkinsoniens en l'absence de lévodopa.

Contre-indications :

Ne prenez pas APO-ENTACAPONE en cas de :

- allergie connue à l'entacapone ou à tout autre ingrédient des comprimés APO-ENTACAPONE (voir **Ingrédients non médicinaux**)
- maladie du foie
- prise actuelle ou récente (depuis moins de 2 semaines) de certains antidépresseurs (association d'IMAO-A et d'IMAO-B ou IMAO non sélectif); autres antidépresseurs : si vous avez besoin d'informations, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous pouvez prendre ces médicaments en même temps qu'APO-ENTACAPONE
- antécédent de syndrome malin des neuroleptiques (réaction grave, mais rare, à des médicaments servant à traiter des

- troubles mentaux graves)
- antécédents de rhabdomyolyse (trouble musculaire rare) non causée par une blessure
- maladie cardiaque, rénale, pulmonaire, sanguine ou hormonale non traitée
- phéochromocytome (tumeur surrénalienne) qui augmente le risque de réaction hypertensive grave
- on vous a dit que vous ne deviez pas prendre de médicaments sympathomimétiques, par exemple : isoprotérénol, amphétamines, adrénaline, produits contre le rhume et la toux contenant des médicaments de la même famille que l'adrénaline
- glaucome à angle fermé
- grossesse (voir ci-dessous)
- allaitement (voir ci-dessous)
- âge inférieur à 18 ans

Si vous pensez être allergique au médicament, consultez votre médecin.

Si l'une de ces situations s'applique à vous, consultez votre médecin avant de prendre APO-ENTACAPONE.

Ingrédient médicinal :

Le produit actif d'APO-ENTACAPONE est l'entacapone.

Ingrédients non médicinaux :

APO-ENTACAPONE contient les ingrédients non médicinaux suivants. Comprimé : crospovidone et acide stéarique; enrobage : hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

Formes posologiques offertes :

APO-ENTACAPONE est offert en comprimés à 200 mg. Chaque comprimé d'APO-ENTACAPONE est orange foncé, ovale, biconvexe, pelliculé, gravé « APO » d'un côté et « ENT 200 » de l'autre.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

De la somnolence ou, rarement, des épisodes d'endormissement subit (non précédé de somnolence) peuvent survenir avec APO-ENTACAPONE associé à la lévodopa et à d'autres médicaments contre la maladie de Parkinson. Soyez particulièrement prudent en conduisant ou en utilisant des machines. Si vous présentez de la somnolence excessive ou des épisodes d'endormissement subit, abstenez-vous de conduire ou d'utiliser des machines et contactez votre médecin.

Les études menées auprès de parkinsoniens ont démontré que ces patients présentent un risque accru de mélanome (type de cancer de la peau), par rapport aux autres. On ignore si ce phénomène est relié à la maladie de Parkinson elle-même ou aux médicaments utilisés pour la traiter. Votre médecin doit donc examiner régulièrement votre peau.

Dans une étude sur la maladie de Parkinson au stade précoce, où les patients ont reçu l'association lévodopa-carbidopa ou l'entacapone et l'association lévodopa-carbidopa pendant environ 3 ans en moyenne, on rapportait plus de cas de cancer de la prostate avec l'entacapone. On ignore si l'entacapone augmente le risque de cancer de la prostate. Les hommes prenant de l'entacapone doivent donc faire donc examiner leur prostate régulièrement.

AVANT de prendre APO-ENTACAPONE, avisez votre médecin ou votre pharmacien en cas de :

- toute autre maladie
- antécédent de crise cardiaque ou d'autre maladie cardiaque, vasculaire ou pulmonaire
- antécédent de maladie du foie ou de bilan hépatique anormal
- grave maladie du rein
- maladie inflammatoire de l'intestin
- difficulté à uriner, hypertrophie de la prostate, cancer de la prostate, taux élevé d'antigène prostatique spécifique (APS).
- allergie à des médicaments, aliments, colorants ou agents de conservation.

Puisque les comprimés APO-ENTACAPONE seront pris en association avec la lévodopa, veuillez lire attentivement la notice de la lévodopa.

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.

Il pourrait falloir ajuster la dose des autres médicaments antiparkinsoniens au début d'un traitement par APO-ENTACAPONE. Veuillez suivre les instructions de votre médecin à ce sujet.

Le syndrome malin des neuroleptiques est une réaction grave, mais rare, à certains médicaments; il peut survenir particulièrement lors d'arrêt brusque ou de baisse rapide de la dose d'APO-ENTACAPONE ou d'autres médicaments antiparkinsoniens (symptômes : voir **Réactions indésirables et comment réagir**). Votre médecin pourrait vous recommander de cesser de manière graduelle de prendre APO-ENTACAPONE ou d'autres médicaments antiparkinsoniens.

Conduite automobile et utilisation de machines

La prise simultanée d'APO-ENTACAPONE et de lévodopa peut abaisser la tension artérielle, ce qui peut causer des étourdissements. Abstenez-vous de conduire ou d'utiliser machines dangereuses avant d'être certain qu'APO-ENTACAPONE n'affecte pas

vos facultés (voir précaution dans l'encadré ci-dessus).

Grossesse et allaitement

APO-ENTACAPONE ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Vous devez donc aviser immédiatement votre médecin si vous croyez être enceinte ou si vous désirez une grossesse.

APO-ENTACAPONE ne doit pas être utilisé durant l'allaitement. Avisez votre médecin si vous allaitez, afin qu'il tente d'autres options de traitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avisez votre médecin de la prise actuelle ou récente de tout médicament, même en vente libre, et de toute plante médicinale. Il pourrait falloir ajuster la dose ou prendre des précautions ou peut-être cesser l'un des médicaments, qu'il s'agisse d'un produit prescrit ou en vente libre.

En particulier, avisez votre médecin si vous prenez :

- antidépresseurs (p. ex. : IMAO, désipramine, maprotiline, venlafaxine, paroxétine)
- warfarine (pour éclaircir le sang)
- suppléments de fer ou multivitamines contenant du fer : APO-ENTACAPONE, comme la lévodopa, pouvant nuire à l'absorption du fer par le tube digestif, il faut séparer d'au moins 2-3 heures la prise d'APO-ENTACAPONE et celle de médicaments contenant du fer
- autres médicaments pouvant abaisser la tension artérielle
- tout médicament de cette liste : rimitérol, isoprénaline, adrénaline, noradrénaline, dopamine, dobutamine, alpha-méthildopa et apomorphine.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Suivez bien les conseils de votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée.

Si vous vous demandez selon quel horaire prendre le médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Posologie usuelle :

APO-ENTACAPONE doit toujours être associé avec un médicament contenant de la lévodopa (association lévodopa-carbidopa ou lévodopa-bensérazide). Vous pourriez également recevoir d'autres médicaments antiparkinsoniens en même temps que ce traitement, selon les instructions de votre médecin.

Pour retirer le maximum d'avantages de votre traitement antiparkinsonien, il faut prendre tous les médicaments, y compris APO-ENTACAPONE, exactement comme ils ont été prescrits.

La dose habituelle d'APO-ENTACAPONE est de 1 comprimé de 200 mg avec chaque dose de lévodopa. La dose maximale recommandée est de 200 mg, 8 fois par jour, ce qui donne 1600 mg/jour d'entacapone.

Votre médecin vous dira exactement combien vous devez prendre de comprimés d'APO-ENTACAPONE.

Selon votre réponse au traitement, votre médecin pourrait vous recommander une dose plus forte ou plus faible.

Quand et comment prendre APO-ENTACAPONE

APO-ENTACAPONE peut être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés ne doivent être ni brisés ni écrasés.

À quoi s'attendre avec APO-ENTACAPONE?

Pendant le traitement par APO-ENTACAPONE, et surtout au début, vous pourriez constater une augmentation de : mouvements involontaires (dyskinésie), nausées et douleurs abdominales. Ces effets peuvent être plus fréquents à forte dose (de 1400 à 1600 mg/jour) qu'à faible dose. En effet, APO-ENTACAPONE augmente la disponibilité de la lévodopa, ce qui en accroît les effets secondaires autant que l'efficacité. En cas d'augmentation dérangeante des mouvements involontaires (dyskinésie) après avoir commencé à prendre APO-ENTACAPONE, contactez votre médecin qui pourrait ajuster la posologie de lévodopa pour diminuer l'intensité et la fréquence de ces effets.

Arrêt du traitement par APO-ENTACAPONE

N'ARRÊTEZ PAS de prendre APO-ENTACAPONE, sauf si votre médecin vous dit de le faire. Lors de l'arrêt, votre médecin pourrait devoir ajuster la posologie des autres médicaments antiparkinsoniens. L'arrêt brusque d'APO-ENTACAPONE et d'autres médicaments antiparkinsoniens peut causer des effets indésirables, tels que : raideur musculaire intense, forte fièvre, perturbation de la conscience.

Surdose :

Si vous avez pris plus de médicament que la quantité prescrite, contactez immédiatement votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison le plus proche. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux même en l'absence de symptômes.

Dose manquée :

Si vous avez oublié de prendre un comprimé d'APO- ENTACAPONE en même temps que votre dose de lévodopa, continuez le traitement en prenant un comprimé d'APO-ENTACAPONE avec votre prochaine dose de lévodopa. Si vous vous demandez quoi faire, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Ne doublez pas la dose d'APO-ENTACAPONE pour compenser la dose oubliée. Si vous avez sauté plusieurs doses, avisez-en immédiatement votre médecin et suivez ses directives.

Ne changez pas la dose d'APO-ENTACAPONE sauf si votre médecin vous le demande.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET COMMENT RÉAGIR

Comme c'est le cas avec tout traitement médicamenteux, les patients traités par APO-ENTACAPONE Comme c'est le cas avec tout traitement médicamenteux, les patients traités par. Ces effets surviennent surtout au début du traitement par APO-ENTACAPONE; ils sont généralement légers ou modérés et obligent rarement d'abandonner le traitement.

Si vous présentez l'un des effets énumérés ci- dessous, avisez-en immédiatement votre médecin.

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

- mouvements incontrôlables nuisant à l'exécution des mouvements volontaires (dyskinésie)
- nausée
- urine brun-rouge (sans danger); APO-ENTACAPONE peut également donner une couleur foncée à la sueur et à la salive

Effets secondaires fréquents (de 1 à 10 patients sur 100)

- mouvements corporels excessifs (hyperkinésie)
- mal de tête
- fièvre
- tremblement
- crampes musculaires prolongées (dystonie), crampes aux jambes
- hallucinations (voir/entendre/percevoir/sentir des choses qui n'existent pas), confusion
- effets cardiaques ou artériels autres qu'une

crise cardiaque (p. ex. : douleur à la poitrine, extrémités enflées ou bleutées, essoufflement à l'effort, angine, maladie des valvules cardiaques ou autres troubles notés par le médecin)

- aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson
- vomissement, diarrhée, douleur abdominale, constipation, bouche sèche
- baisse de tension artérielle en se relevant de la position assise ou couchée, avec ou sans symptômes (étourdissements, sensation de tête légère, transpiration accrue, chute, évanouissement)
- étourdissement, fatigue, transpiration accrue, chute
- vertige (sensation que « ça tourne »)
- insomnie, cauchemars

Effet secondaire peu fréquent (de 1 à 10 patients sur 1000)

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

Effets secondaires rares (de 1 à 10 patients sur 10 000)

- bilan hépatique anormal

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

- inflammation du côlon (colite) pouvant causer diarrhée grave ou perte de poids
- agitation
- perte d'appétit, perte de poids
- urticaire
- couleur anormale : peau, cheveux, barbe et ongles
- somnolence diurne exagérée, endormissement subit
- syndrome malin des neuroleptiques pouvant produire : raideur, tressautements musculaires, tremblements, agitation, confusion, coma, fièvre, pouls rapide et tension artérielle instable
- inflammation du foie (hépatite) pouvant produire de plus en plus de : perte d'appétit, faiblesse, épuisement, perte de poids relativement rapide, jaunissement (peau, cheveux, ongles, blanc des yeux), urine foncée
- réactions cutanées graves (éruption cutanée parfois grave, rougeurs, formation de cloques [lèvres, yeux, bouche], desquamation)
- rhabdomyolyse : maladie grave des muscles causant douleur, sensibilité et faiblesse musculaires et pouvant causer des problèmes aux reins
- réaction allergique (symptômes possibles : rougeur, démangeaisons, éruption cutanée, enflure de la

peau, urticaire, gonflement [paupières, lèvres, mains, pieds, visage, langue ou gorge] et tout problème à respirer ou à avaler qui n'existait pas avant de prendre le médicament)

L'association de lévodopa et d'APO-ENTACAPONE peut faire baisser la tension artérielle et produire de l'hypotension posturale ou orthostatique (baisse de la tension artérielle en se relevant de la position assise ou couchée) avec ou sans symptômes (étourdissement, nausée, évanouissement et transpiration). Le risque d'hypotension est plus marqué au début du traitement par APO- ENTACAPONE. Évitez donc de vous lever rapidement, surtout après une période prolongée en position assise ou couchée. Soyez particulièrement prudent si vous prenez d'autres médicaments pouvant causer des étourdissements ou une sensation de tête légère (baisse de la tension artérielle) lorsque vous quittez une chaise ou votre lit.

La diarrhée grave pouvant survenir sous APO-ENTACAPONE peut faire beaucoup de poids à certaines personnes. Parfois, la diarrhée et la perte de poids résultent d'une inflammation du côlon apparue sous APO-ENTACAPONE. Vous devez donc aviser votre médecin, en cas de diarrhée, afin qu'il puisse déterminer la cause de vos symptômes. Votre poids devra être surveillé de près. Il pourrait falloir modifier le traitement pour éviter la diarrhée et une perte de poids excessive.

Contactez votre médecin si, quelque temps après le début du traitement par entacapone, vous présentez de plus en plus de perte d'appétit, faiblesse et épuisement. Il pourrait falloir vous faire subir un examen médical général, incluant des prises de sang pour évaluer l'état de votre foie.

On a observé des cas d'anomalies aux tests de laboratoire (p. ex. : baisse des globules rouges) chez certains patients sous APO-ENTACAPONE.

APO-ENTACAPONE peut également causer d'autres effets indésirables. Si vous avez des questions ou des inquiétudes au sujet de tels effets, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET COMMENT RÉAGIR				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le médicament et consultez d'urgence un médecin
		Cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	hallucinations (voir/entendre/percevoir/sentir des choses qui n'existent pas)		√	
	diarrhée		√	

	baisse de la tension artérielle en se relevant rapidement de la position assise ou couchée, avec ou sans symptômes (étourdissement, tête légère, transpiration accrue, chute ou évanouissement)		√	
	effets cardiaques ou artériels autres que crise cardiaque (p. ex., douleur à la poitrine, extrémités enflées ou bleutées, essoufflement à l'effort, angine, maladies cardiaques)			√
Peu fréquent	crise cardiaque (douleur à la poitrine souvent associée à : douleur à l'épaule gauche ou à la mâchoire, sensation de serrement dans la poitrine, transpiration)			√
	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 exagérée, endormissement subit		√	

	syndrome malin des neuroleptiques (raideur, tressautement musculaire, tremblement, agitation, confusion, coma, fièvre, pouls rapide, tension artérielle instable)			√
	inflammation du foie (hépatite) pouvant produire : perte d'appétit, faiblesse, épuisement, perte de poids relativement rapide, jaunissement (peau, cheveux, ongles ou blanc des yeux), urine foncée			√
	réactions cutanées graves (éruption cutanée parfois grave, rougeurs, formation de cloques [lèvres, yeux, bouche], desquamation)			√
	rhabdomyolyse (douleur, sensibilité et faiblesse musculaire)			√
	réaction allergique (symptômes possibles : rougeur, démangeaisons, éruption cutanée, enflure de la peau, urticaire, gonflement [paupières, lèvres, mains, pieds, visage, langue ou gorge] et tout problème à respirer ou à avaler qui n'existait pas avant de prendre le médicament)			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu en prenant APO-ENTACAPONE, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

RANGEMENT DU MÉDICAMENT

- Rangez APO-ENTACAPONE à température ambiante (de 15 °C à 30 °C).
- Ne prenez pas APO-ENTACAPONE après la date de péremption inscrite sur le flacon.
- Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé ou semble avoir été altéré.
- Rangez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Signalement d'effets indésirables soupçonnés

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-ENTACAPONE

- Communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour le consommateur en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>). Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667- 4708.

Cette notice a été préparée par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Date de révision : 27 janvier 2020