

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
I.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA

STALEVO®

II.- DENOMINACIÓN GENÉRICA

Entacapona / Levodopa / Carbidopa

III.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN
FORMA FARMACÉUTICA

Tableta

FORMULACIÓN:

Cada tableta contiene:

Levodopa	50 mg	75 mg	100 mg	125 mg	150 mg	200 mg
Carbidopa monohidratada equivalente a de Carbidopa	12.5 mg	18.75 mg	25 mg	31.25 mg	37.5 mg	50 mg
Entacapona	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS
Antiparkinsoniano.

Stalevo® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Parkinson y cuando las fluctuaciones de la respuesta motora al final de una dosis no se estabilizan con un tratamiento a base de levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (DDC).

V.- FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS
Propiedades Generales de los principios activos.
Absorción/Distribución:

Existen importantes variaciones inter e intraindividuales en la absorción de la levodopa, la carbidopa y la entacapona. Tanto la levodopa como la entacapona se absorben y eliminan con rapidez. La carbidopa se absorbe y se elimina un poco más despacio que la levodopa. Cuando se administran por separado sin los otros dos principios activos, la biodisponibilidad de la levodopa se sitúa entre el 15 % y el 33 %, la de la carbidopa entre el 40 % y el 70 % y la de la entacapona en el 35 % tras la administración de 200 mg por vía oral. Los alimentos ricos en aminoácidos de gran tamaño y carga neutra pueden retrasar y reducir la absorción de levodopa. Los alimentos no afectan de forma significativa la absorción de la entacapona. El volumen de distribución de la levodopa (V_d entre 0.36 L/kg y 1.6 L/kg) y de la entacapona ($V_{d_{ss}}$ 0.27 L/kg) es moderadamente pequeño; no se dispone de datos sobre la carbidopa.

La levodopa se une relativamente poco a las proteínas plasmáticas (entre un 10 % y un 30 %), mientras que la carbidopa lo hace medianamente (en un 36 %), y la entacapona en alto grado (alrededor del 98 %), en especial a la albúmina sérica. En concentraciones terapéuticas, la entacapona no desplaza a ningún otro fármaco extensamente

unido (por ejemplo, la warfarina, el ácido salicílico, la fenilbutazona o el diazepam), ni tampoco se ve desplazada de manera significativa por ninguno de estos fármacos en concentraciones iguales o superiores a las terapéuticas.

Metabolismo y Eliminación:

La levodopa sufre un amplio proceso de biotransformación en varios metabolitos, principalmente por mecanismos de descarboxilación mediante la acción de la dopa-decarboxilasa (DDC) y de *O*-metilación catalizada por la catecol *O*-metiltransferasa (COMT).

La carbidopa se metaboliza y convierte en dos metabolitos principales, que luego se excretan en la orina en forma de glucurónidos y de compuestos no conjugados. La carbidopa inalterada representa el 30 % de la excreción urinaria total.

La entacapona se metaboliza casi por completo antes de excretarse en la orina (entre un 10 % y un 20 %) y en la bilis o las heces (entre un 80 % y un 90 %). La principal vía metabólica es la glucuronidación de la entacapona y su metabolito activo, el isómero *cis*, que representa en torno al 5 % de la cantidad total en el plasma.

La depuración total de la levodopa varía entre 0.55 L/kg/h y 1.38 L/kg/h, y la de la entacapona en torno a 0.70 L/kg/h. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de la levodopa, la carbidopa y la entacapona, cuando cada una de ellas se administra por separado, es, respectivamente, de entre 0.6 horas y 1.3 horas; de entre 2 horas y 3 horas y de entre 0.4 horas y 0.7 horas.

Debido a la brevedad de las vidas medias de eliminación, no se produce ninguna acumulación de levodopa ni de entacapona con la administración repetida.

Los datos de estudios *in vitro* con preparados de microsomas hepáticos humanos indican que la entacapona inhibe el citocromo P450 2C9 (IC₅₀ ~ 4 µM). La entacapona inhibe poco o nada otras formas del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A y CYP2C19) (véase el apartado INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Características en pacientes

Pacientes geriátricos

Cuando se administra levodopa sin carbidopa ni entacapona a pacientes de edad avanzada, su absorción es mayor y su eliminación más lenta que en los individuos jóvenes. Sin embargo, cuando la levodopa se administra con carbidopa, la absorción de la primera es similar en ambas poblaciones de pacientes, incluso si el ABC sigue siendo unas 1.5 veces mayor en los ancianos debido a la menor actividad de la DDC y a la menor depuración por causa del envejecimiento. No se aprecian grandes diferencias en el ABC de la carbidopa o la entacapona entre los individuos jóvenes (de entre 45 y 64 años) y de edad avanzada (de entre 65 y 75 años).

Género

La biodisponibilidad de la levodopa es significativamente mayor en las mujeres que en los varones. En los estudios farmacocinéticos realizados con Stalevo®, la biodisponibilidad de la levodopa fue mayor en el sexo femenino que en el masculino, debido principalmente a las diferencias de peso corporal, mientras que no se apreciaron diferencias entre ambos géneros con la carbidopa y la entacapona.

Insuficiencia hepática

El metabolismo de la entacapona es más lento en pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada (clases A y B de la escala de Child-Pugh), lo cual produce una elevada concentración plasmática de entacapona, tanto en la fase de absorción como en la de eliminación (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y CONTRAINDICACIONES). No se tiene registro de estudios específicos sobre la farmacocinética de la carbidopa y la levodopa en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se aconseja precaución a la hora de administrar Stalevo® en pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética de la entacapona. No se tiene registro de estudios específicos sobre la farmacocinética de la levodopa y la carbidopa en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, en los

pacientes dializados, puede que sea necesario prolongar el intervalo de administración de Stalevo® (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiparkinsonico dopaminérgico (código ATC: N04B A03).

De acuerdo a lo que se sabe actualmente, los síntomas de la enfermedad de Parkinson están relacionadas al agotamiento de la dopamina en el cuerpo estriado. La dopamina no cruza la barrera hematoencefálica. La levodopa, precursor de la dopamina, cruza la barrera hematoencefálica y alivia los síntomas de la enfermedad. Como la levodopa es ampliamente metabolizada en la periferia, sólo una pequeña porción de una dosis dada alcanza el sistema nervioso central cuando se administra levodopa sin inhibidores de enzimas metabólicas.

La carbidopa y la benserazida son inhibidores periféricos del DDC, lo cual reduce el metabolismo periférico de la levodopa a la dopamina y así, se dispone de más levodopa para el cerebro. Cuando se reduce la descarboxilación de la levodopa con la coadministración de un inhibidor del DDC, puede utilizarse una dosis menor de levodopa y se reduce la incidencia de efectos adversos, tales como la náusea.

Con la inhibición de la descarboxilasa por un inhibidor del DDC, el COMT se vuelve la principal vía metabólica periférica que cataliza la conversión de la levodopa a 3-*O*-metildopa (3-OMD), un metabolito potencialmente dañino de la levodopa. La entacapona es un inhibidor reversible, específico y que actúa principalmente de manera periférica, del COMT, diseñado para la administración concomitante con la levodopa. La entacapona hace más lenta la depuración de la levodopa de la circulación sanguínea lo que resulta en un incremento del área bajo la curva (ABC) en el perfil farmacocinético de la levodopa. En consecuencia, la respuesta clínica a cada dosis de levodopa se potencializa y se prolonga.

La constatación de los efectos terapéuticos de Stalevo® se ha realizado en dos estudios de fase III con diseño de doble enmascaramiento, en los que 376 enfermos de Parkinson con fluctuaciones de la respuesta motora al final de una dosis recibieron la entacapona o el placebo con cada dosis de la asociación de levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa. Los pacientes registraron en el cuaderno domiciliario el tiempo diario en que respondían al tratamiento con y sin entacapona (período «on» de actividad motora aceptable). En el primero de los estudios, la entacapona prolongó 1 hora y 20 minutos la duración media de la respuesta terapéutica (IC₉₅ % 45 minutos, 1 hora y 56 minutos) con respecto al valor basal, lo cual equivale a un aumento del 8.3 % en la proporción de tiempo diario con respuesta terapéutica. En consonancia con lo anterior, el tiempo diario en que el paciente no respondía al tratamiento (período «off» de acinesia o bloqueo motor) disminuyó un 24 % en el grupo de la entacapona y no disminuyó (0 %) en el grupo que recibió el placebo. En el segundo estudio, la proporción media de tiempo diario con respuesta terapéutica aumentó un 4.5 % (IC₉₅ % 0.93 %, 7.97 %) desde el inicio. Ello se traduce en un incremento medio de 35 minutos en el tiempo diario con respuesta terapéutica. De forma similar, el tiempo diario sin respuesta terapéutica disminuyó un 18 % con la entacapona y un 5 % con el placebo. Dado que los efectos de los comprimidos de Stalevo® son equivalentes a los del comprimido de 200 mg de entacapona coadministrado con preparados comerciales de carbidopa-levodopa de liberación estándar en dosis idénticas, estos resultados son asimismo aplicables a Stalevo®.

VI.- CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Feocromocitoma.
- Coadministración de un inhibidor no selectivo de las monoaminooxidasas A y B (MAO-A y MAO-B), como la fenelzina o la tranilcipromina.

- Coadministración de un inhibidor selectivo de la MAO-A más un inhibidor selectivo de la MAO-B (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). La administración de dichos inhibidores debe suspenderse al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Stalevo®.
- Antecedentes de síndrome maligno por neurolépticos (SMN) o de rabdomiólisis no traumática.

VII.- PRECAUCIONES GENERALES

Stalevo® no está indicado para el tratamiento de las reacciones extrapiramidales de origen farmacológico.

Stalevo® debe administrarse con cautela a pacientes con cardiopatía isquémica, cardiopatías o neumopatías graves, asma bronquial, enfermedad renal, hepática o endocrina, antecedentes de úlcera péptica o convulsiones.

En pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y padecen arritmias residuales de tipo auricular, nodular o ventricular, la función cardíaca debe vigilarse con especial atención en el período de ajuste posológico inicial.

Se ha de observar cuidadosamente a todos los pacientes tratados con Stalevo® por si aparecen signos de perturbación mental (como alucinaciones o psicosis), de depresión con tendencias suicidas o de conducta antisocial grave. Se ha de tener prudencia a la hora de tratar pacientes con psicosis actual o con antecedentes de psicosis.

La administración simultánea de antipsicóticos con propiedades bloqueantes de los receptores de dopamina, particularmente de antagonistas de los receptores D₂, debe realizarse con cautela y se debe observar con atención al paciente por si desaparece el efecto antiparkinsoniano o se agravan los síntomas parkinsonianos.

Los pacientes con glaucoma de ángulo amplio crónico pueden recibir Stalevo®, aunque con precaución, siempre que la presión intraocular esté bien controlada y que se vigilen de cerca sus posibles variaciones.

Stalevo® puede provocar hipotensión ortostática. Por lo tanto, es necesario tener cautela cuando se administre Stalevo® junto con otros medicamentos capaces de producir hipotensión ortostática en el paciente.

La entacapona, asociada con levodopa, puede producir somnolencia y accesos súbitos de sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson, por lo que debe tenerse precaución al conducir o utilizar máquinas (ver EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIA)

En los estudios clínicos, los efectos dopaminérgicos no deseados, como las discinesias, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con entacapona y agonistas de la dopamina (como la bromocriptina), selegilina o amantadina que en los pacientes tratados con placebo y dicha asociación. Si se administra por primera vez Stalevo® a un paciente nunca antes tratado con entacapona, tal vez deba ajustarse la dosis del resto de los antiparkinsonianos.

En raras ocasiones se ha observado rabdomiólisis secundaria a graves discinesias o síndromes malignos por neurolépticos en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se han comunicado casos aislados de rabdomiólisis durante el tratamiento con entacapona. El síndrome maligno por neurolépticos, complicado con rabdomiólisis e hipertermia, se caracteriza por cursar con síntomas motores (rigidez, mioclonía, temblor), alteración del estado mental (por ejemplo, agitación, confusión, coma), hipertermia, disfunción del sistema nervioso autónomo (taquicardia, tensión arterial variable) y una elevada concentración plasmática de creatina-fosfoquinasa (creatina-cinasa). En algunos casos, sólo algunos de estos síntomas u observaciones serán aparentes. Para poder tratar el síndrome de forma adecuada es importante establecer el diagnóstico lo antes posible. La retirada brusca de antiparkinsonianos se acompaña a veces de manifestaciones que recuerdan a un síndrome maligno por neurolépticos, a saber, rigidez muscular, temperatura corporal elevada, perturbaciones mentales y un aumento de la concentración plasmática de la creatina-cinasa. Se han notificado casos aislados de síndrome maligno por neurolépticos, especialmente después de la reducción brusca de la dosis de entacapona o la interrupción repentina de la administración de entacapona.

Si fuera necesario, la interrupción de Stalevo® y otros tratamientos dopaminérgicos debe hacerse lentamente; si incluso así se observan signos o síntomas, tal vez sea preciso aumentar la dosis de levodopa.

Los médicos deben ser cautelosos a la hora de sustituir Stalevo® por un tratamiento con levodopa y un inhibidor de la dopa Descarboxilasa sin entacapona en sus pacientes. Si fuera necesario, la sustitución de Stalevo® por levodopa y el

inhibidor de la dopa-descarboxilasa sin entacapona debe ser gradual y puede que requiera un aumento de la dosis de levodopa.

Cuando se requiera anestesia general, el tratamiento con Stalevo® puede continuar mientras se permita al paciente ingerir líquidos y medicamentos por vía oral. Cuando deba interrumpirse provisoriamente el tratamiento, se puede reanudar la administración de Stalevo® tan pronto como el paciente sea capaz de ingerir la medicación a la misma dosis diaria que antes.

Los tratamientos prolongados con Stalevo® requieren la evaluación periódica de la función hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal.

Conviene vigilar el peso de los pacientes que presentan diarrea, y ello a fin de evitar una excesiva disminución ponderal. La diarrea prolongada o persistente se sospecha que esta relacionada con Stalevo® y puede ser un signo de colitis. En el caso de diarrea prolongada o persistente, el tratamiento debe interrumpirse y debe darse el tratamiento médico adecuado y hacer las investigaciones consideradas.

En los pacientes que en un período de tiempo relativamente corto presenten anorexia progresiva, astenia y pérdida de peso se deberá considerar la posibilidad de proceder a una evaluación médica general que incluya pruebas de la función hepática.

El síndrome de la desregulación de la dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que provoca un uso excesivo del producto, observado en algunos pacientes tratados con levodopa/carbidopa. Antes de iniciar el tratamiento, es necesario advertir a los pacientes y a los cuidadores del posible riesgo de presentar SDD (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Los pacientes deberán ser monitoreados regularmente en caso de que desarrollen trastornos del control de impulsos. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que pueden ocurrir síntomas conductuales de trastornos del control de impulsos, como el juego patológico, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos y/o compras compulsivas, comer en exceso y comer compulsivamente, en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos que contengan levodopa, incluyendo Stalevo®. Se recomienda la revisión del tratamiento, si se desarrollan estos síntomas.

Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, absorción deficiente de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

Stalevo® puede tener influencia en la habilidad de conducir y usar maquinaria, por lo que se debe tener precaución cuando se conduce o se utiliza maquinarias. A los pacientes que son tratados con Stalevo® y se presentan con episodios de somnolencia y/o aparición de sueño súbito se les debe instruir para que eviten conducir o realizar actividades en donde el estado de alerta deteriorado puede ponerlos a ellos o a otros en riesgo de serios daños o de muerte (p.ej., al operar maquinaria) hasta que dichos episodios recurrentes se hayan resuelto.

La asociación de levodopa, carbidopa y entacapona puede causar mareos y ortostatismo sintomático. Por ello, es necesario tener prudencia al conducir o utilizar máquinas.

VIII.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Los datos sobre el uso de la asociación levodopa-carbidopa-entacapona en mujeres embarazadas son insuficientes. Los estudios en animales han evidenciado efectos tóxicos de los componentes individuales sobre la reproducción (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Stalevo® no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

La levodopa se excreta en la leche humana. Hay indicios de una supresión de la lactancia durante el tratamiento con levodopa. La carbidopa y la entacapona pasan a la leche de los animales, pero no se sabe si también lo hacen a la leche humana. Se desconoce la inocuidad de la levodopa, la carbidopa o la entacapona en el lactante. Las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Stalevo®.

Fertilidad

En los estudios preclínicos en los que se administraron entacapona, carbidopa o levodopa solas, no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad. No se han llevado a cabo estudios sobre fertilidad en animales con la asociación de entacapona, levodopa y carbidopa.

IX.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

a. Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con el tratamiento con Stalevo® son las siguientes: discinesias, registradas en aproximadamente el 19% de los pacientes; síntomas gastrointestinales, como náuseas y diarrea, observadas en alrededor del 15% y el 12% de los pacientes, respectivamente; dolores musculares, osteomusculares y del tejido conectivo que ocurren en aproximadamente el 12% de los pacientes, y una coloración inocua marrón-rojiza de la orina (cromaturia), en alrededor del 10% de los pacientes. En los estudios clínicos con Stalevo® o con entacapona y una asociación de levodopa y un inhibidor de la DDC se han registrado episodios graves de hemorragia gastrointestinal (infrecuente) y de angioedema (raro). Con Stalevo® pueden aparecer una hepatitis grave de carácter principalmente colestático, rabdomiólisis y un síndrome maligno por neurolépticos, aunque no se ha identificado ningún caso en los datos de los estudios clínicos.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se indican a continuación, enumeradas en la tabla 1, se han compilado a partir de los datos combinados de once estudios clínicos con doble enmascaramiento en los que participaron 3230 pacientes (1810 recibieron Stalevo® o entacapona más una asociación de levodopa e inhibidor de la DDC, y 1420 recibieron placebo más una asociación de levodopa e inhibidor de la DDC o cabergolina más una asociación de levodopa e inhibidor de la DDC), y de los datos de farmacovigilancia recopilados desde la comercialización de la entacapona para su uso junto con una asociación de levodopa y un inhibidor de la DDC.

Las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia y han sido clasificadas como se indica a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia desconocida (no es posible estimarla a partir de los datos disponibles, ya que no puede derivarse ninguna estimación válida a partir de los estudios clínicos o los estudios epidemiológicos).

Tabla 1 Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
Frecuentes:	Anemia
Infrecuentes:	Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Pérdida de peso*, disminución del apetito*
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión, alucinaciones, estado confusional*, sueños anormales*, ansiedad, insomnio,
Infrecuentes:	Psicosis, agitación*
Frecuencia desconocida:	Conducta suicida, síndrome de la desregulación de la dopamina
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Discinesias*

Frecuentes:	Empeoramiento del parkinsonismo (p. ej., bradicinesia)*, temblor, fluctuaciones paroxísticas (fenómeno «on-off»), distonía, deterioro mental (p. ej., alteración de la memoria, demencia), somnolencia, mareos*, cefalea
Frecuencia desconocida:	Síndrome maligno por neurolépticos*
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Visión borrosa
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Episodios de cardiopatía isquémica distintos del infarto de miocardio (p. ej., angina de pecho)**, ritmo cardiaco irregular
Infrecuentes:	Infarto de miocardio**
Trastornos vasculares:	
Frecuentes:	Hipotensión ortostática, hipertensión arterial
Infrecuentes:	Hemorragia gastrointestinal
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuentes:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea*, náuseas*
Frecuentes:	Estreñimiento*, vómitos*, dispepsia, dolor y molestias abdominales*, sequedad de boca*
Infrecuentes:	Colitis*, disfagia
Trastornos hepatobiliares	
Infrecuentes:	Pruebas de función hepática anormales*
Frecuencia desconocida:	Hepatitis de carácter principalmente colestático (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)*
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción*, hiperhidrosis
Infrecuentes:	Coloraciones anormales, aparte de la cromaturia (p. ej., de la piel, las uñas, el pelo o el sudor)*
Raras:	Angioedema
Frecuencia desconocida:	Urticaria*
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Muy frecuentes:	Dolor muscular, osteomuscular y del tejido conectivo*
Frecuentes:	Espasmos musculares, artralgias
Frecuencia desconocida:	Rabdomiólisis*
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes:	Cromaturia*
Frecuentes:	Infección de vías urinarias
Infrecuentes:	Retención urinaria
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Frecuentes:	Dolor torácico, edema periférico, caídas, alteración de la marcha, astenia, fatiga
Infrecuentes:	Malestar

*Reacciones adversas que cabe atribuir principalmente a la entacapona o son más frecuentes (con una diferencia de frecuencia de al menos un punto porcentual según los datos del estudio clínico) con este fármaco que cuando se administra solo la asociación de levodopa e inhibidor de la DCC. Véase el apartado c.

**Las tasas de incidencia de infarto de miocardio y de otros episodios de cardiopatía isquémica (0.43% y 1.54%, respectivamente) se han calculado a partir del análisis de 13 estudios con doble enmascaramiento en los que participaron 2082 pacientes con fluctuaciones motoras por esfumación de la respuesta que recibían entacapona.

c. Descripción de algunas reacciones adversas

Las reacciones adversas que cabe atribuir principalmente a la entacapona o son más frecuentes con este fármaco que cuando se administra solo la asociación de levodopa e inhibidor de la DDC se indican con un asterisco en la tabla 1. Algunas de estas reacciones adversas guardan relación con el aumento de la actividad dopaminérgica (p. ej., las discinesias, las náuseas y los vómitos) y se producen sobre todo al comienzo del tratamiento. Con la reducción de la dosis de levodopa disminuyen la intensidad y la frecuencia de estas reacciones dopaminérgicas. Se conocen pocas reacciones adversas que puedan atribuirse directamente al principio activo entacapona, entre ellas la diarrea y la cromaturia marrón-rojiza. En algunos casos, la entacapona también provoca otras coloraciones anormales, por ejemplo, de la piel, las uñas, el pelo o el sudor.

Otras reacciones adversas de la tabla 1 llevan un asterisco porque aparecían con más frecuencia (con una diferencia de al menos un punto porcentual) en los datos del estudio clínico cuando se administraba entacapona que cuando solo se administraba la asociación de levodopa e inhibidor de la DDC o en las notificaciones individuales de reacciones adversas recibidas tras la comercialización de la entacapona.

Se han producido raramente convulsiones en pacientes en tratamiento con levodopa-carbidopa, pero no se ha confirmado una relación causal con esta asociación.

El síndrome de la desregulación de la dopamina es un trastorno adictivo observado en algunos pacientes tratados con levodopa/carbidopa. Los pacientes afectados presentan un patrón compulsivo de abuso del fármaco dopaminérgico con dosis superiores a las suficientes para controlar los síntomas motores, que en algunos casos puede causar discinesias severas (ver PRECAUCIONES GENERALES).

Trastornos del control de impulsos: pueden ocurrir ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos y/o compras compulsivas, comer en exceso y comer compulsivamente en los pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos que contengan levodopa incluyendo Stalevo® (ver PRECAUCIONES GENERALES).

La entacapona asociada a la levodopa se ha relacionado con casos aislados de somnolencia diurna excesiva y de accesos súbitos de sueño.

X.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Otros medicamentos antiparkinsonianos:

Hasta el día de la fecha no se tienen indicios de interacciones que puedan contraindicar el uso simultáneo de los antiparkinsonianos habituales y Stalevo®. Las dosis elevadas de entacapona pueden afectar la absorción de carbidopa. No obstante, no se han observado interacciones con la carbidopa en la posología recomendada (200 mg de entacapona hasta 10 veces al día). Se han investigado las interacciones entre la entacapona y la selegilina en estudios de administración de dosis repetidas a pacientes con Parkinson tratados con levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa, pero no se observaron interacciones. La dosis diaria de selegilina, cuando se usa con Stalevo®, no debe exceder los 10 mg.

Dado que Stalevo® contiene entacapona, no ha de utilizarse al mismo tiempo que Comtan® (entacapona).

Hay que tener cautela a la hora de administrar levodopa con los principios activos que se citan a continuación.

Antihipertensivos

Puede sobrevenir una hipotensión postural sintomática al iniciar un tratamiento con levodopa en pacientes que estén recibiendo antihipertensivos. Tal vez sea preciso ajustar la dosis del antihipertensivo.

Antidepresivos

En raras ocasiones se han registrado reacciones de hipertensión y discinesia con el uso concomitante de antidepresivos tricíclicos y levodopa-carbidopa. Se han investigado las interacciones entre la entacapona y la imipramina y entre la entacapona y la moclobemida en estudios de administración de dosis únicas a voluntarios sanos. No se han observado interacciones farmacodinámicas. Se ha tratado un número apreciable de pacientes con enfermedad de Parkinson con la asociación de levodopa, carbidopa y entacapona y diversos principios activos, como los inhibidores de la MAO-A, los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de noradrenalina, tales

como la desipramina, la maprotilina y la venlafaxina, y los medicamentos metabolizados por la COMT (por ejemplo, compuestos de estructura catecólica: rimiterol, isoprenalina, epinefrina, norepinefrina, dopamina, dobutamina, alfametilidopa, apomorfinina y paroxetina). No se han observado interacciones farmacodinámicas. De todos modos, debe tenerse cautela al utilizar estos medicamentos con entacapona (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES GENERALES).

Otros principios activos

Los antagonistas de los receptores de la dopamina (por ejemplo, algunos antipsicóticos y antieméticos), la fenitoína y la papaverina pueden disminuir el efecto terapéutico de la levodopa. Los pacientes que tomen estos medicamentos con Stalevo® deben ser observados atentamente por si desaparece la respuesta terapéutica.

Debido a la afinidad de la entacapona por el citocromo P450 2C9 in vitro (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS), Stalevo® puede potencialmente dificultar la metabolización de fármacos dependientes de dicha isoenzima, tales como la S-warfarina. No obstante, en un estudio de interacciones farmacológicas con voluntarios sanos, la entacapona no modificó las concentraciones plasmáticas de la S-warfarina, mientras que el ABC de la R-warfarina acusó un aumento del 18 % en promedio [IC₉₀% de 11 % a 26 %]. Los valores de la razón normalizada internacional (RNI) aumentaron un promedio del 13 % [IC₉₀% de 6 % a 19 %]. Así pues, conviene realizar un control de la RNI al iniciar el tratamiento con Stalevo® en los pacientes tratados con warfarina.

Otras formas de interacción

La levodopa compite con ciertos aminoácidos, de modo que la absorción de Stalevo® puede verse afectada en los pacientes que siguen un régimen rico en proteínas.

La levodopa y la entacapona pueden formar quelatos con el hierro en el tubo digestivo. Por consiguiente, Stalevo® y los preparados con hierro se han de administrar por separado, dejando transcurrir dos o tres horas entre cada administración (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Se puede administrar Stalevo® a pacientes enfermos de Parkinson que estén tomando preparados vitamínicos a base de clorhidrato de piridoxina (vitamina B₆).

Datos in vitro

La entacapona se fija al sitio de unión II de la albúmina humana, al que también se fijan numerosos fármacos, como el diazepam y el ibuprofeno. A juzgar por los estudios realizados in vitro, no cabe esperar ningún desplazamiento significativo a las concentraciones terapéuticas de los fármacos. Hasta el día de la fecha no se tienen indicios de tales interacciones.

XI.- ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

La asociación de levodopa y carbidopa puede dar lugar a resultados falsamente positivos en las determinaciones de la cetonuria mediante tiras reactivas, y esta reacción no se modifica con la ebullición de la muestra de orina. El uso de métodos basados en la glucosa-oxidasa para la determinación de la glucosuria puede dar lugar a resultados falsamente negativos.

XII.-PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Los datos preclínicos de la administración de levodopa, carbidopa y entacapona, ya sea de forma individual como en asociación, no han revelado riesgos específicos para el ser humano, a juzgar por los estudios habituales de seguridad farmacológica, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad y poder cancerígeno. En los estudios de toxicidad con dosis repetidas de entacapona se observó la aparición de anemia, debida muy posiblemente a las propiedades quelantes del hierro que posee la entacapona. En los estudios de toxicidad en la reproducción se apreció una reducción del peso fetal y un ligero retraso del desarrollo óseo en conejos tratados con exposiciones sistémicas de entacapona

situadas dentro de la amplitud terapéutica. Tanto la levodopa como las asociaciones de carbidopa y levodopa han causado malformaciones en las vísceras y el esqueleto de los conejos.

XIII.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

DOSIS

Se determinará la dosis diaria óptima del paciente mediante un cuidadoso ajuste de la levodopa en cada paciente. La dosis diaria se optimará de preferencia utilizando una de las seis concentraciones de tabletas recubiertas disponibles (50mg/12.5mg/200mg, 75mg/18.75mg/200mg, 100mg/25mg/200mg, 125mg/31.25mg/200mg, 150mg/37.5mg/200mg o 200mg/50mg/200mg de levodopa, carbidopa y entacapona, respectivamente).

Se le indicará al paciente que tome sólo una tableta de Stalevo® por toma. Los pacientes que reciben menos de 70 mg a 100 mg de carbidopa al día son más propensos a experimentar náusea y vómitos. Aunque se tienen pocos antecedentes de administración de dosis totales diarias superiores a 200 mg de carbidopa, la dosis diaria máxima recomendada de entacapona es 2000 mg; por consiguiente, la dosis máxima de Stalevo®, para las dosis farmacéuticas de 50mg/12.5mg/200mg, 75mg/18.75mg/200mg, 100mg/25mg/200mg, 125mg/31.25mg/200mg, 150mg/37.5mg/200mg o 200mg/50mg/200mg es de 10 comprimidos diarios. Diez (10) comprimidos de Stalevo® de 150 mg/37.5 mg/200 mg equivalen a 375 mg de carbidopa diarios. Por lo tanto, si se utiliza la dosis diaria máxima recomendada de 375 mg de carbidopa, la dosis diaria máxima de Stalevo® de 200 mg/50 mg/200 mg es de 7 comprimidos diarios.

La dosis diaria máxima total de levodopa administrada en forma de Stalevo® no debería superar los 1500 mg.

Inicio del tratamiento con Stalevo®

Reemplazo de los medicamentos con levodopa, un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (carbidopa o benserazida) y entacapona por Stalevo®

Generalmente Stalevo® está previsto para su uso en pacientes que ya reciben tratamiento con las dosis correspondientes de levodopa de liberación estándar, de un inhibidor de la DDC y de entacapona.

A semejanza de lo que ocurre con la levodopa-carbidopa, la administración simultánea de inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAO) y Stalevo® está contraindicada. La administración de dichos inhibidores debe suspenderse al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Stalevo®. No obstante, Stalevo® puede coadministrarse con un IMAO que tenga selectividad por las monoaminoxidasas de tipo B (por ejemplo, la selegilina HCl), respetando la dosis recomendada por el fabricante del IMAO.

a. Los pacientes que estén en tratamiento con entacapona y levodopa-carbidopa de liberación estándar en dosis farmacéuticas idénticas a las de los comprimidos de Stalevo® pueden comenzar a tomar directamente los comprimidos correspondientes de Stalevo®, por ejemplo:

Tabla 2.

Levodopa-carbidopa	Entacapona	Stalevo® equivalente
50 mg/12.5 mg	200 mg	50 mg/12.5 mg/200 mg
100 mg/25 mg	200 mg	100 mg/25 mg/200 mg
150 mg/37.5 mg	200 mg	150 mg/37.5 mg/200 mg
200 mg/50 mg	200 mg	200 mg/50 mg/200 mg

b. Al iniciar un tratamiento con Stalevo® en pacientes que ya están tomando entacapona más levodopa-carbidopa en dosis distintas de las dosis farmacéuticas disponibles de Stalevo® (50mg/12.5mg/200mg, 75mg/18.75mg/200mg, 100mg/25mg/200mg, 125mg/31.25mg/200mg, 150mg/37.5mg/200mg o 200mg/50mg/200mg), hay que adaptar

cuidadosamente la posología de Stalevo® para que la respuesta clínica sea óptima. Al comienzo de la terapia, la dosis de Stalevo® debe ajustarse lo más posible a la dosis total diaria de levodopa en uso.

c. Al iniciar un tratamiento con Stalevo® en pacientes que ya están tomando entacapona más levodopa-benserazida en formulación de liberación estándar, primero debe suspenderse la administración nocturna de este tratamiento antes de iniciar la terapia con Stalevo® la mañana siguiente. El tratamiento debe comenzar con la dosificación de Stalevo® que proporcione una cantidad equivalente o ligeramente superior de levodopa (5 %-10 %).

Reemplazo por Stalevo® en pacientes que no estén recibiendo terapia con entacapona

A semejanza de lo que ocurre con la levodopa-carbidopa, la administración simultánea de inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAO) y Stalevo® está contraindicada. La administración de dichos inhibidores debe suspenderse al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Stalevo®. No obstante, Stalevo® puede coadministrarse con un IMAO que tenga selectividad por las monoaminoxidasas de tipo B (por ejemplo, la selegilina HCl), respetando la dosis recomendada por el fabricante del IMAO.

En ciertos pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones de la respuesta motora al final de una dosis que no han llegado a estabilizarse con el tratamiento en curso con levodopa de liberación estándar y un inhibidor de la dopa-decarboxilasa, considérese la posibilidad de administrar Stalevo® en la misma posología que la del tratamiento en curso. No obstante, se desaconseja la sustitución directa de levodopa y un inhibidor de la dopa-decarboxilasa por Stalevo® en pacientes que padecen discinesias o cuya dosis diaria de levodopa sea superior a los 800 mg. En tales pacientes, conviene instaurar primero el tratamiento con entacapona como medicamento separado (comprimidos de entacapona) y, si fuera preciso, reajustar la dosis de levodopa antes de la sustitución por Stalevo®.

La entacapona potencia los efectos de la levodopa. Por eso mismo tal vez sea necesario –sobre todo en los pacientes con discinesia– reducir la dosis de levodopa de un 10 % a un 30 % los primeros días o las primeras semanas tras iniciar el tratamiento con Stalevo®. Se reducirá la dosis diaria de levodopa prolongando los intervalos de administración o reduciendo la cantidad de levodopa por toma, según sea la situación clínica del paciente.

Ajuste de la posología durante el tratamiento

Si se necesita una dosis mayor de levodopa, se puede aumentar la frecuencia de administración o utilizar una dosis farmacéutica distinta de Stalevo® sin apartarse de la gama posológica recomendada.

Si fuera necesaria una dosis menor de levodopa, debe reducirse la dosis diaria total de Stalevo® mediante la disminución de la frecuencia de administración (espaciando las dosis) o de la dosis farmacéutica de Stalevo® por toma.

Cuando se coadministran otros preparados de levodopa con la tableta de Stalevo®, se deben respetar las recomendaciones relativas a la dosis máxima.

Suspensión del tratamiento con Stalevo®

Cuando se suspenda el tratamiento con Stalevo® (levodopa-carbidopa-entacapona) para sustituirlo por un tratamiento con levodopa y un inhibidor de la dopa-decarboxilasa sin entacapona, es necesario reajustar la posología de otros tratamientos antiparkinsonianos, especialmente de la levodopa, a fin de controlar suficientemente los síntomas del Parkinson (ver PRECAUCIONES GENERALES, RABDOMIÓLISIS).

Niños y adolescentes

No se han confirmado la seguridad y la eficacia de Stalevo® en niños menores de 18 años. Se carece de datos al respecto.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis de Stalevo® en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

Se aconseja precaución cuando se administre Stalevo® a pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada. Tal vez sea necesario reducir la dosis (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética de la entacapona. No se tiene registro de estudios específicos sobre la farmacocinética de levodopa y carbidopa en pacientes con insuficiencia renal; por consiguiente, Stalevo® debe administrarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los sometidos a diálisis (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Método de administración

Los comprimidos deben ingerirse por vía oral con o sin alimentos (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS). Cada comprimido contiene una dosis terapéutica. Los comprimidos se deben ingerir siempre enteros.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

XIV.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Los datos posteriores a la comercialización incluye casos aislados de sobredosis en los cuales se reportó la dosis máxima diaria de levodopa y la entacapona han sido al menos 10,000mg y 40,000mg, respectivamente. Los síntomas agudos y signos en estos casos de sobredosis incluyen agitación, confusión, coma, bradicardia, taquicardia ventricular, respiración Cheyne-Stokes, decoloraciones de la piel, la lengua y de la conjuntiva, y cromaturia. El tratamiento de la intoxicación aguda con Stalevo® es semejante al de la sobredosis de levodopa. Se aconseja la hospitalización y deben adoptarse medidas complementarias generales, con lavado gástrico inmediato y, luego, dosis repetidas de carbón activado. Tales medidas pueden acelerar la eliminación de entacapona, sobre todo mediante la reducción de su absorción-reabsorción en el tubo digestivo. Se ha de vigilar con cuidado el correcto funcionamiento de los sistemas respiratorio, circulatorio y renal y deben tomarse medidas complementarias adecuadas. Es preciso monitorizar con atención el ECG del paciente para detectar de inmediato el desarrollo posible de arritmias. En caso necesario, se debe administrar un tratamiento antiarrítmico adecuado. Se considerará la posibilidad de que el paciente haya ingerido otros medicamentos, además de Stalevo®. Se desconoce la utilidad de la diálisis como tratamiento de la sobredosis.

XV.- PRESENTACIONES

Caja con frasco de polietileno etiquetado con 10, 30, 100 y 250 tabletas recubiertas de de (50/12.5/200 mg, 75/18.75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31.25/200 mg, 150/37.5/200mg).

Caja con frasco de polietileno etiquetado con 10, 30, 100, 130 y 175 tabletas recubiertas de (200/50/200 mg).

XVI.- RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30° C

XVII.- LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños.

No se administre a niños menores de 18 años.

No se administre durante el embarazo y la lactancia.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XVIII.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Propiedad de:

NOVARTIS PHARMA AG.

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza

Representante Legal e Importador:

NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.

Calz. de Tlalpan No. 1779,

Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120,

Coyoacán, Ciudad de México, México.

XIX.- NÚMERO DE REGISTRO

Reg. No. 499M2004 SSA IV

®Marca Registrada

BPI: 06.May.2019

NPI: Jun.2019

TN. 2019-PSB/GLC-1048-s