

Departamento de registro farmacéutico

STALEVO®

(levodopa-carbidopa-entacapona)

50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg,
125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg y 200 mg/50 mg/200 mg
Comprimidos recubiertos con película

~~Prospecto internacional~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Autores: IPL: Kumari Priyanka S.
BPI: Dr. Martina Struck, Melina Cioffi, Peter McArdle, Bridget Walton, Debra Aleknavage

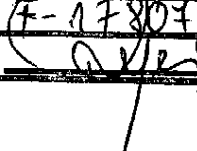
Aprobación GLC: 22 de septiembre de 2003, modificado el 22 de agosto de 2006, el 14 de agosto de 2007, el 20 de mayo de 2008 y el 2 de diciembre de 2008

Fecha de distribución: 8 de diciembre de 2008

Número de referencia: No procede

Versión del documento: Final

Número de páginas: 16

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS	
20 OCT 2009	
Nº Ref.	RF/138407/09
Nº Registro:	F-17807/09
Firma Profesional:	

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Stalevo®

Medicamento antiparkinsoniano dopaminérgico.

COMPOSICIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA

Stalevo 50 mg/ 12,5 mg/ 200 mg: cada comprimido recubierto contiene 50 mg de levodopa, 12,5 mg de carbidopa y 200 mg de entacapona. Comprimidos rojo parduzcos o rojo grisáceos, redondos, convexos, no ranurados, recubiertos con película, marcados «LCE 50» en uno de sus lados.

Stalevo 75 mg/ 18,75 mg/ 200 mg: cada comprimido contiene 75 mg de levodopa, 18,75 mg de carbidopa y 200 mg de entacapona. Comprimidos rojo parduzcos claros, ovales, recubiertos con película, marcados «LCE 75» en uno de sus lados.

Stalevo 100 mg/ 25 mg/ 200 mg: cada comprimido contiene 100 mg de levodopa, 25 mg de carbidopa y 200 mg de entacapona. Comprimidos rojo parduzcos o rojo grisáceos, ovales, no ranurados, recubiertos con película, marcados «LCE 100» en uno de sus lados.

Stalevo 125 mg/ 31,25 mg/ 200 mg: cada comprimido contiene 125 mg de levodopa, 31,25 mg de carbidopa y 200 mg de entacapona. Comprimidos rojo parduzcos claros, ovales, recubiertos con película, marcados «LCE 125» en uno de sus lados.

Stalevo 150 mg/ 37,5 mg/ 200 mg: cada comprimido contiene 150 mg de levodopa, 37,5 mg de carbidopa y 200 mg de entacapona. Comprimidos rojo parduzcos o rojo grisáceos, con forma elipsoidal alargada, no ranurados, recubiertos con película, marcados «LCE 150» en uno de sus lados.

Stalevo 200 mg/ 50 mg/ 200 mg: cada comprimido contiene 200 mg de levodopa, 50 mg de carbidopa y 200 mg de entacapona. Comprimidos rojo parduzcos oscuros o rojo grisáceos, ovales, no ranurados, recubiertos con película, marcados «LCE 200» en uno de sus lados.

Para la lista completa de excipientes, véase el apartado EXCIPIENTES.

Es posible que algunas dosis farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

INDICACIONES

Stalevo está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson, ~~ya sea al iniciar el tratamiento con levodopa o cuando las~~ y fluctuaciones de la respuesta motora al final de una dosis, ~~que no se han~~ **sido** estabilizados con un tratamiento a base de levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (DDC).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos deben ingerirse por vía oral con o sin alimentos (véase el apartado FARMACOCINÉTICA). Cada comprimido contiene una dosis terapéutica. Los comprimidos se deben ingerir siempre enteros.

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 dosis farmacéuticas disponibles (50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg o 200 mg/50 mg/200 mg de levodopa, carbidopa y entacapona, respectivamente).

Se le indicará al paciente que tome sólo un comprimido de Stalevo por toma. Los pacientes que reciben menos de 70 mg a 100 mg de carbidopa al día son más propensos a experimentar náuseas 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 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg y 150 mg/37,5 mg/200 mg 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

~~Inicio del tratamiento con levodopa en la enfermedad de Parkinson incipiente~~

~~Inicio de Stalevo en pacientes que no están siendo tratados con levodopa~~

~~El tratamiento con Stalevo debe ajustarse de forma individual en cada paciente. Cuando el inicio del tratamiento con levodopa está justificado, el tratamiento con Stalevo puede comenzarse de forma gradual hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de Stalevo de 100 mg/25 mg/200 mg administrada tres veces al día. Si los síntomas de la enfermedad de Parkinson no están adecuadamente controlados con la dosis de mantenimiento, se podrá aumentar la frecuencia posológica o bien las dosis farmacéuticas individuales de las dosis de Stalevo. Durante el ajuste de la dosis o después de haber alcanzado la dosis de mantenimiento, en el caso de que surjan acontecimientos adversos dopaminérgicos se podrán disminuir la frecuencia posológica o las dosis farmacéuticas individuales de Stalevo.~~

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Pacientes con enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras al final de la dosis no estabilizadas con el tratamiento a base de levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (DDC)

Reemplazo de los preparados 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 1

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 (50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg o 200 mg/50 mg/200 mg), 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 %).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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-descarboxilasa, 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-descarboxilasa 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.

Adaptación 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 coadministren otros preparados de levodopa con el comprimido de Stalevo, se deben respetar las recomendaciones relativas a la dosis máxima.

Interrupción 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-descarboxilasa sin entacapona, es necesario reajustar la posología de otros tratamientos antiparkinsonianos, especialmente de la levodopa, a fin de controlar suficientemente los síntomas del Parkinson (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO, RABDOMIÓLISIS).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Niños y adolescentes

Debido a la ausencia de datos sobre la seguridad y la eficacia, el uso de Stalevo no está recomendado en niños menores de 18 años.

Ancianos

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

Insuficiencia hepática

Se aconseja cautela cuando se administre Stalevo a pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada. Tal vez sea necesario reducir la dosis (véase el apartado FARMACOCINÉTICA).

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 (véase el apartado FARMACOCINÉTICA).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Feocromocitoma.
- Uso simultáneo de un inhibidor no selectivo de las monoaminooxidasas A y B (MAO-A y MAO-B), como la fenelzina o la tranilcipromina.
- Uso concomitante de un inhibidor selectivo de la MAO-A más un inhibidor selectivo de la MAO-B (véase el apartado INTERACCIONES, OTROS ANTIPARKINSONIANOS). 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.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Stalevo debe administrarse con cautela a pacientes con cardiovasculopatías 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 (véase el apartado EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS)

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-quinasa). En algunos casos, sólo algunos de estos síntomas u observaciones serán aparentes. Para poder tratar el síndrome de forma adecuada es importante establecer el

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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.

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.

Se ha descrito la aparición de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad en los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas de la dopamina y otros tratamientos dopaminérgicos, entre ellos Stalevo.

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.

INTERACCIONES

Otros medicamentos antiparkinsonianos

Hasta el ~~día de la fecha~~ momento 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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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, alfametildopa, apomorfina y paroxetina). No se han observado interacciones farmacodinámicas. De todos modos, debe tenerse cautela al utilizar estos medicamentos con entacapona (véanse asimismo los apartados CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ESPECIALES DE USO).

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 (véase el apartado FARMACOCINÉTICA), 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 AUC de la R-warfarina acusó un

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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 (véase el apartado REACCIONES 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~~ momento no se tienen indicios de tales interacciones.

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 (véase el apartado DATOS DE TOXICIDAD PRECLÍNICA). 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 dar el pecho durante el tratamiento con Stalevo.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Stalevo puede afectar de manera importante la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Los pacientes que tomen Stalevo y padezcan episodios de somnolencia o de accesos súbitos de sueño no deben conducir ni emprender actividades –como el manejo de máquinas– que entrañen un peligro de muerte o daño físico grave para ellos u otras personas a causa de la disminución del grado de conciencia, y ello hasta la resolución de tales episodios recidivantes (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

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

REACCIONES ADVERSAS

El apartado siguiente describe las reacciones adversas notificadas durante el uso de levodopa-carbidopa y de entacapona en asociación con levodopa-inhibidor de la dopa-descarboxilasa.

Levodopa-carbidopa

Los efectos no deseados que suelen ocurrir con la asociación de levodopa y carbidopa se deben a la actividad neurofarmacológica central de la dopamina. En general, estas reacciones disminuyen con la reducción de la dosis de levodopa. Las reacciones adversas más frecuentes son las discinesias, tales como los movimientos coreiformes, distónicos y otros movimientos involuntarios. Las fasciculaciones musculares y el blefaroespasmó pueden ser los primeros indicios de que quizá sea preciso reducir la dosis de levodopa. Las náuseas, también relacionadas con la elevada actividad dopaminérgica central, son una reacción adversa frecuente a la levodopa-carbidopa.

Otras reacciones adversas asociadas a la administración de levodopa-carbidopa son las perturbaciones mentales tales como la ideación paranoide y los episodios psicóticos, la depresión, con o sin manifestación de tendencias suicidas y los trastornos de la función cognitiva. La adición de entacapona al tratamiento con levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (carbidopa o benserazida) –como cuando se inicia un tratamiento con Stalevo en un paciente nunca antes expuesto a la entacapona– puede exacerbar algunos de dichos trastornos mentales (véanse, en la Tabla 2, los TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS).

Las reacciones adversas menos frecuentes durante la administración de levodopa-carbidopa son las arritmias cardíacas o las palpitaciones, los episodios de hipotensión ortostática, los episodios bradicinéticos (fluctuaciones paroxísticas o fenómeno de «on-off»), la anorexia, los vómitos, los mareos y la somnolencia.

En raras ocasiones durante la administración de levodopa-carbidopa se han observado hemorragias gastrointestinales, úlceras duodenales en desarrollo, hipertensión, flebitis, leucopenia, anemia hemolítica y no hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis, dolor torácico, disnea y parestesia.

Rara vez se han observado convulsiones con la administración de levodopa-carbidopa, pero no puede descartarse que exista una relación causal con esta asociación.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Se ha descrito que los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas de la dopamina y otros tratamientos dopaminérgicos, entre ellos Stalevo, en especial en dosis elevadas, presentan signos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad, por lo general reversibles al reducir la dosis o al interrumpir el tratamiento.

Otros efectos no deseados notificados con levodopa también pueden constituir posibles reacciones adversas de Stalevo, a saber:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: pérdida o aumento de peso, edema.

Trastornos psiquiátricos: confusión, insomnio, pesadillas, alucinaciones, delirios, agitación, ansiedad, euforia.

Trastornos del sistema nervioso: ataxia, insensibilidad, mayor temblor de manos, fasciculaciones musculares, calambres musculares, trismo, activación de un síndrome de Horner latente, caídas y anomalías de la marcha.

Trastornos oculares: diplopía, visión borrosa, pupilas dilatadas y crisis oculógiras.

Trastornos gastrointestinales: xerostomía, sabor amargo, sialorrea, disfagia, bruxismo, hipo, abdominalgia y distrés, estreñimiento, diarrea, flatulencia, sensación ardiente en la lengua.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: rubefacción, hiperhidrosis, sudor oscuro, exantema, alopecia.

Trastornos renales y urinarios: retención urinaria, incontinencia urinaria, orina oscura, priapismo.

Varios: debilidad, desmayo, cansancio, cefalea, disfonía o ronquera, malestar general, sofocos, sensación de estimulación general, respiración atípica, síndrome maligno por neurolépticos y melanoma maligno.

Entacapona

La mayoría de las reacciones adversas de la entacapona guardan relación con su elevada actividad dopaminérgica y ocurren con mayor asiduidad al principio del tratamiento. La disminución de la dosis de levodopa mitiga la gravedad y la frecuencia de las reacciones. Otra clase importante de reacciones adversas son los síntomas gastrointestinales, por ejemplo, náuseas, vómitos, dolores abdominales, estreñimiento y diarrea. La entacapona puede hacer que la orina adquiera una coloración marrón rojiza, pero este fenómeno carece de importancia.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se han observado tanto en los ensayos clínicos sobre el uso de la entacapona en calidad de adyuvante de la levodopa y un inhibidor de la dopa Descarboxilasa como a partir de la comercialización de entacapona en asociación con la levodopa y un inhibidor de la dopa Descarboxilasa.

Las reacciones adversas se han ordenado por orden de frecuencia, encabezadas por las más frecuentes, de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$),

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

de frecuencia desconocida, pues ésta no puede estimarse sobre la base de los datos disponibles y no es posible proceder a una estimación válida a partir de los ensayos clínicos o los estudios epidemiológicos. Las reacciones adversas están clasificadas en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos con la entacapona como adyuvante de la levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa, y a partir de la comercialización

Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio, alucinaciones, confusión, paroniria
Muy raros	Agitación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Discinesia
Frecuentes	Agravación del parkinsonismo, mareos, distonía, hipercinesia
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Frecuentes	Diarrea, dolor abdominal, xerostomía, estreñimiento, vómitos
Muy raros	Anorexia, colitis
Trastornos hepatobiliares	
Raros	Resultados anómalos en las pruebas de función hepática
Frecuencia desconocida	Hepatitis con rasgos colestáticos principalmente
Trastornos cutáneos y subcutáneos	
Raros	Exantema de tipo eritematoso o maculopapuloso
Muy raros	Urticaria
Frecuencia desconocida	Discromía de la piel, los cabellos, la barba y las uñas
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	Cromaturia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Frecuentes	Cansancio, aumento de la sudoración, caídas accidentales
Muy raros	Pérdida de peso

La coadministración de entacapona y levodopa se ha asociado con casos aislados de somnolencia diurna excesiva y accesos súbitos de sueño (véase el apartado EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS).

Se han notificado casos aislados de síndrome maligno por neurolépticos, en especial después de la reducción o la interrupción bruscas de la dosis de entacapona y otros medicamentos dopaminérgicos.

Se han comunicado casos aislados de rabdomiólisis.

Se han comunicado casos aislados de angioedema después del inicio del tratamiento en Stalevo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Pruebas de laboratorio

Cuando se administre Stalevo a un paciente, ténganse presentes las siguientes anomalías analíticas asociadas al tratamiento con levodopa-carbidopa:

Suele apreciarse una mayor reducción de las concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y ácido úrico con levodopa-carbidopa que con levodopa sola. Anomalías pasajeras tales como concentraciones sanguíneas elevadas de urea, AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, bilirrubina y fosfatasa alcalina.

Se han comunicado reducciones de los valores de hemoglobina y hematocrito y aumento de los valores plasmáticos de glucosa y leucocitos, así como presencia de bacterias y de sangre en la orina.

Resultados positivos en la prueba de Coombs, tanto con la levodopa-carbidopa como con la levodopa sola, aunque la anemia hemolítica es extremadamente rara.

Con levodopa-carbidopa se observan a veces resultados positivos falsos cuando se usan tiras reactivas para analizar la cetona urinaria; la reacción no se altera si se hierva la muestra de orina. El uso de métodos basados en la reacción de la glucosa-oxidasa puede dar resultados negativos falsos de glucosuria.

SOBREDOSIS

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.

FARMACODINAMIA

Los conocimientos actuales indican que los síntomas del Parkinson guardan relación con el agotamiento de la dopamina en el cuerpo estriado. La dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica. La levodopa, el precursor de la dopamina, cruza dicha barrera y alivia los síntomas de la enfermedad. Dado que la levodopa se metaboliza ampliamente en la periferia, sólo una pequeña porción de la dosis administrada llega al sistema nervioso central cuando la levodopa se administra sin inhibidores de enzimas metabólicas.

La carbidopa y la benserazida son inhibidores periféricos de la DDC que reducen la biotransformación periférica de levodopa en dopamina, dando como resultado un incremento de

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

la cantidad de levodopa disponible en el cerebro. Cuando se reduce la descarboxilación de levodopa mediante la administración conjunta de un inhibidor de la dopa-decarboxilasa, puede utilizarse una dosis menor de levodopa y, con ello, disminuye la incidencia de reacciones adversas tales como las náuseas.

Con la inhibición de la descarboxilasa mediante un inhibidor de la dopa-decarboxilasa, la catecol *O*-metiltransferasa (COMT) pasa a ser la principal vía metabólica periférica que cataliza la conversión de levodopa en 3-*O*-metildopa (3-OMD), un metabolito potencialmente dañino de la levodopa. Se trata de un inhibidor reversible y específico de la COMT, de acción principalmente periférica, concebido para su coadministración con la levodopa. La entacapona retarda la depuración de levodopa de la circulación sanguínea y ello produce un aumento del área bajo la curva (AUC) en el perfil farmacocinético de la levodopa. En consecuencia, la respuesta clínica a cada dosis de levodopa es superior y duradera.

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-decarboxilasa. 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.

~~Un estudio de 39 semanas, aleatorizado, con doble enmascaramiento y grupos paralelos en enfermos con enfermedad de Parkinson incipiente, comparó Stalevo y levodopa-carbidopa. Stalevo 100 mg/25 mg/200 mg administrado tres veces al día fue más eficaz en comparación con las dosis correspondientes de levodopa-carbidopa a la hora de controlar los síntomas de acuerdo con las puntuaciones de la escala unificada UPDRS parte II (actividades de la vida diaria) y parte III (función motora) en 423 pacientes con enfermedad de Parkinson incipiente necesitados de tratamiento con levodopa. La disminución media de las puntuaciones de la escala unificada UPDRS (partes II+III) desde el inicio del estudio hasta la semana 39 fue de 10,0 puntos en el grupo que recibía Stalevo y de 8,5 puntos en el grupo que recibía levodopa-carbidopa.~~

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FARMACOCINÉTICA

Propiedades generales de los principios activos

Absorción y 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. 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 semivida 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 semividas de eliminación, no se produce ninguna acumulación de levodopa ni de entacapona con la administración repetida.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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).

Características en los pacientes

Ancianos

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 AUC 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 AUC 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).

Sexo

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 sexos 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 (véanse los apartados POSOLOGÍA Y 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 (véase el apartado FARMACOCINÉTICA).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

DATOS DE TOXICIDAD PRECLÍNICA

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.

EXCIPIENTES

Núcleo del comprimido: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, almidón de maíz, manitol, povidona ~~K30~~.

Película de recubrimiento: glicerol al 85 %, hipromelosa, estearato de magnesio, polisorbato 80, óxido de hierro rojo (E 172), sacarosa, dióxido de titanio (E 171). **Los comprimidos de 50/13,5/200, 150/40,5/200 y 100/27/200 contienen además óxido de hierro amarillo (E 172).**

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar entre los países.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase el envase exterior.

Stalevo no debe usarse después de la fecha «EXP» indicada en el envase.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Nota: Stalevo debe conservarse fuera del alcance y la vista de los niños.

Fabricante:

Véase el envase exterior.

Prospecto internacional

Información publicada en: Diciembre de 2008

~~®~~ — marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL