

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Autores:	IPL: Surbhi Rohatgi BPI: Dr. M. Struck, Melina Cioffi, Peter McArdle, Bridget Walton, Debra Aleknavage, Eric Randolph, Surbhi Rohatgi
Aprobación por GLC:	22 de septiembre de 2003, modificado el 22 de agosto de 2006, 14 de agosto de 2007, 20 de mayo de 2008, 2 de diciembre de 2008, 4 de agosto de 2009, 26 de octubre de 2010, 17 de abril de 2012, 29 de enero de 2013, 28 de mayo de 2013 y 19 de marzo de 2019
Fecha de entrada en vigor:	6 de mayo de 2019
N.º de referencia:	2019-PSB/GLC-1048-s
Versión del documento:	Última

Propiedad de Novartis
Confidencial
No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

Stalevo®

Antiparkinsoniano, levodopa y derivado de la levodopa

COMPOSICIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA

Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg: cada comprimido contiene 50 mg de levodopa, 12,5 mg de carbidopa y 200 mg de entacapona.

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.

Stalevo 100 mg/25 mg/200 mg: cada comprimido contiene 100 mg de levodopa, 25 mg de carbidopa y 200 mg de entacapona.

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.

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.

Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg: cada comprimido contiene 200 mg de levodopa, 50 mg de carbidopa y 200 mg de entacapona.

La lista completa de excipientes se detalla en el apartado EXCIPIENTES.

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

INDICACIONES

Stalevo está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motora, por esfumación de la respuesta (fluctuaciones motoras de fin de dosis) no estabilizada con un tratamiento a base de levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (DDC).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Se determinará la dosis diaria óptima del paciente mediante un cuidadoso ajuste de la levodopa en cada paciente. La dosis diaria se optimizará de preferencia utilizando una de las seis presentaciones en comprimido disponibles (50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg, 150/37,5/200 mg o 200/50/200 mg de levodopa, carbidopa y entacapona, respectivamente).

Se le indicará al paciente que tome solo un comprimido de Stalevo por toma. Los pacientes que reciben menos de 70-100 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 de 200 mg; por consiguiente, la posología máxima de Stalevo es de 10 comprimidos al día para las presentaciones de 50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg y 150/37,5/200 mg. Diez (10) comprimidos de Stalevo 150/37,5/200 mg equivalen a 375 mg de carbidopa al día. Por lo tanto, si se usa la dosis diaria máxima recomendada de 375 mg de carbidopa, la posología diaria máxima de Stalevo 175/43,75/200 mg es de 8 comprimidos al día, y de Stalevo 200/50/200 mg, de 7 comprimidos al día.

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

Inicio del tratamiento con Stalevo

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

Por lo general, Stalevo debe utilizarse en pacientes que ya reciben tratamiento con dosis equivalentes de entacapona, un inhibidor de la dopa-descarboxilasa y levodopa de liberación estándar.

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 estos inhibidores debe suspenderse al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Stalevo. No obstante, Stalevo puede administrarse junto con un IMAO que tenga selectividad por la monoaminoxidasa de tipo B (p. ej., la selegilina HCl) respetando la dosis de IMAO recomendada por el fabricante.

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

Levodopa/carbidopa	Entacapona	Equivalente de Stalevo
50/12,5 mg	200 mg	50/12,5/200 mg
100/25 mg	200 mg	100/25/200 mg
150/37,5 mg	200 mg	150/37,5/200 mg
200/50 mg	200 mg	200/50/200 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 de Stalevo disponibles en comprimidos (50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg, 150/37,5/200 mg, 175/43,75/200 mg o 200/50/200 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, debe suspenderse la administración nocturna de este tratamiento antes de iniciar la terapia con Stalevo la mañana siguiente. El tratamiento con Stalevo debe comenzar con la dosificación que proporcione una cantidad equivalente o ligeramente superior de levodopa (5-10%).

Reemplazo por Stalevo en pacientes que no reciben tratamiento 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 estos inhibidores debe suspenderse al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Stalevo. No obstante, Stalevo puede administrarse junto con un IMAO que tenga selectividad por la monoaminoxidasa de tipo B (p. ej., la selegilina HCl) respetando la dosis de IMAO recomendada por el fabricante.

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 a base de un inhibidor de la dopa-d Descarboxilasa y levodopa de liberación estándar, 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-d Descarboxilasa por Stalevo en pacientes que padecen discinesias o cuya dosis diaria de levodopa sea superior a los 800 mg. En esos 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% en los primeros días o primeras semanas siguientes al inicio del tratamiento con Stalevo. Se puede reducir la dosis diaria de levodopa mediante la prolongación de los intervalos de administración o bien a través de la reducción de la cantidad de levodopa por toma, según la condición 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 o ambas cosas sin apartarse de las recomendaciones posológicas.

Si fuera necesaria una dosis menor de levodopa, debe reducirse la dosis diaria total de Stalevo ya sea disminuyendo la frecuencia de administración (espaciando las dosis) o bien reduciendo la dosis farmacéutica de Stalevo por toma.

Cuando se coadministren otros preparados de levodopa con 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-d Descarboxilasa sin entacapona, es necesario reajustar la posología de los otros fármacos antiparkinsonianos,

especialmente la de levodopa, a fin de controlar suficientemente los síntomas del Parkinson (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Rabdomiólisis).

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Stalevo en los menores de 18 años. No se dispone de datos al respecto.

Ancianos

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

Disfunción hepática

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

Disfunción renal

La disfunción renal no afecta la farmacocinética de la entacapona. No se tiene registro de estudios específicos sobre la farmacocinética de la levodopa o la carbidopa en pacientes con disfunción renal; por consiguiente, Stalevo debe administrarse con cuidado en pacientes con disfunción renal severa, incluidos los sometidos a diálisis (véase el apartado FARMACOCINÉTICA).

Modo de administración

Los comprimidos deben ingerirse con o sin alimentos (véase el apartado FARMACOCINÉTICA). Un comprimido contiene una dosis terapéutica y solo puede administrarse entero.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad confirmada a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Disfunción hepática severa.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- 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 estos 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

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

Stalevo debe administrarse con cautela a pacientes con cardiopatía isquémica, cardiovascular, o neumopatía, asma bronquial, enfermedades endocrinas, hepáticas o renales, o 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 afectados de psicosis o con antecedentes de psicosis.

La administración concurrente 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 abierto 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 episodios de inicio súbito del sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson, por eso hay que tener 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 combinación. 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, se caracteriza por cursar con síntomas motores (rigidez, mioclonía, temblor), alteración del estado mental (p. ej., agitación, confusión, coma), hipertermia, disfunción del sistema nervioso autónomo (taquicardia, tensión arterial variable) y cifras elevadas de creatina-cinasa en suero. En ciertos casos, solo algunos de estos síntomas o signos 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 creatina-cinasa en suero. Se han notificado casos aislados de síndrome maligno por neurolépticos, especialmente después de la reducción o de la retirada brusca la dosis de entacapona.

Si fuera necesario, la retirada 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 una terapia con levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa sin entacapona en sus pacientes. Si fuera necesario, la sustitución de Stalevo por levodopa y un 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 provisionalmente 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.

Si el paciente padece diarrea, conviene vigilar su peso a fin de evitar la posible disminución excesiva de peso. La diarrea prolongada o persistente presuntamente relacionada con Stalevo puede ser un signo de colitis. Si el paciente padece ese tipo de diarrea, es necesario interrumpir la administración del medicamento y considerar la posibilidad de instaurar un tratamiento médico adecuado y de realizar los análisis que correspondan.

Si el paciente padece anorexia, astenia o un adelgazamiento progresivo en un período relativamente breve, se debe pensar en hacer un examen médico general que incluya una prueba de la función hepática.

El síndrome de la desregulación dopamínica (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 (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Se debe vigilar periódicamente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Es necesario advertir a los pacientes y a los cuidadores de los mismos que pueden manifestarse síntomas conductuales de un trastorno del control de los impulsos –p. ej., ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, adicción a las compras (oniomanía) o al despilfarro de dinero y alimentación compulsiva y por atracones– durante los tratamientos con agonistas de la dopamina u otros dopaminérgicos que contengan levodopa, como Stalevo. Si se manifiestan tales síntomas, se recomienda reconsiderar el tratamiento.

Con levodopa-carbidopa se observan a veces resultados positivos falsos cuando se usan tiras reactivas para analizar la cetonuria, y esta reacción no se altera si se hierva la muestra de orina. La utilización de métodos basados en la reacción de la glucosa-oxidasa puede dar resultados negativos falsos de glucosuria.

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 antiparkinsonianos

Hasta el 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 a 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).

Se debe tener cautela cuando se administren simultáneamente los fármacos siguientes con levodopa:

Antihipertensores

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

Antidepresivos

Raras veces 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 a un número apreciable de pacientes con enfermedad de Parkinson con la combinación 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 (p. ej., compuestos de estructura catecólica: rimiterol, isoprenalina, epinefrina, norepinefrina, dopamina, dobutamina, alfametildopa, apomorfina y paroxetina). No se observaron interacciones farmacodinámicas. De todos modos, se debe tener cuidado cuando se utilicen estos medicamentos simultáneamente con Stalevo (véanse asimismo los apartados CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Otras sustancias activas

Los antagonistas de los receptores de la dopamina (p. ej., 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.

La entacapona presenta afinidad por el citocromo P450 2C9 *in vitro* (véase el apartado FARMACOCINÉTICA), de modo que Stalevo puede interferir con sustancias activas cuyo metabolismo depende de dicha isoforma, como la *S*-warfarina. No obstante, en un estudio de interacciones realizado con voluntarios sanos, la entacapona no modificó las concentraciones plasmáticas de *S*-warfarina, pese a que el AUC de *R*-warfarina había aumentado un 18% en promedio [IC₉₀ 11-26%]. El índice internacional normalizado (IIN) aumentó un 13% en promedio [IC₉₀ 6-19%]. Así pues, conviene realizar un control del IIN al iniciar el tratamiento con Stalevo en los pacientes que reciben warfarina.

Otras formas de interacción

La levodopa compite con ciertos aminoácidos, de modo que la absorción de este medicamento 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 deben administrar con al menos 2 o 3 horas de diferencia (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

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

Datos *in vitro*

La entacapona se une al sitio II de unión de la albúmina humana, al que también se unen 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.

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 en la reproducción (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el riesgo para el ser humano. Stalevo no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

La levodopa se excreta en la leche materna 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 a la leche materna 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.

Fecundidad

En los estudios preclínicos en los que se administró entacapona, carbidopa o levodopa por separado no se observaron reacciones adversas sobre la fecundidad. No se han realizado estudios de fecundidad en animales con la combinación de entacapona, levodopa y carbidopa.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Stalevo puede tener una gran influencia en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. 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 debido al nivel de consciencia disminuido hasta la resolución de tales episodios recidivantes (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La administración conjunta de levodopa, carbidopa y entacapona puede causar mareos y ortostatismo sintomático, de modo que es necesario tener prudencia al conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

a) Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Stalevo son las discinesias, que se manifiestan en el 19% de los pacientes; los síntomas gastrointestinales, como náuseas y diarrea, que afectan a un 15% y 12% de los pacientes, respectivamente; el dolor muscular, osteomuscular o en el tejido conjuntivo, que se manifiesta en aproximadamente el 12% de los pacientes, y la pigmentación marrón-rojiza inocua de la orina (cromaturia), que afecta a un 10% de los pacientes. En los ensayos clínicos con Stalevo o con entacapona asociada a levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa se registraron casos graves de hemorragia gastrointestinal (infrecuentes) y angioedema (raros). Con Stalevo también pueden ocurrir hepatitis grave de naturaleza principalmente colestásica, rabdomiólisis y síndrome maligno por neurolépticos, pero no se han identificado casos a partir de los datos de los ensayos clínicos.

b) Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en la Tabla 1 proceden de la información acumulada de once ensayos clínicos con doble enmascaramiento en los que participaron 3230 pacientes (1810 tratados con Stalevo o con entacapona asociada a levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa y 1420 tratados con un placebo asociado a levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa o con cabergolina asociada a levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa) y de la información obtenida desde la comercialización de la entacapona como tratamiento combinado con levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa.

Las reacciones adversas se han ordenado por orden descendiente de frecuencia, aplicando la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), de frecuencia desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles, pues no es posible hacer estimaciones válidas a partir de ensayos clínicos o estudios epidemiológicos).

Tabla 1: Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuente:	Anemia
Infrecuente:	Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuente:	Disminución de peso*, falta de apetito*
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente:	Depresión, alucinaciones, estado de confusión*, sueños anormales*; ansiedad o angustia, insomnio
Infrecuente:	Psicosis, agitación*
De frecuencia desconocida:	Conducta suicida.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Discinesia*
Frecuente:	Empeoramiento del parkinsonismo (p. ej., bradicinesia)*, temblor, fluctuaciones paroxísticas entre los períodos de movilidad y de inmovilidad (fenómeno <i>on-off</i>), distonía, deterioro mental (p. ej., deterioro de la memoria, demencia), somnolencia, mareo*, cefalea
De frecuencia desconocida:	Síndrome neuroléptico maligno*
Trastornos oculares	
Frecuente:	Visión borrosa
Trastornos cardíacos	
Frecuente:	Episodios de cardiopatía isquémica distintos del infarto de miocardio (p. ej., angina de pecho)**, ritmo cardíaco irregular
Infrecuente:	Infarto de miocardio**
Trastornos vasculares	
Frecuente:	Hipotensión ortostática, hipertensión arterial
Infrecuente:	Hemorragia gastrointestinal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Diarrea*, náuseas*
Frecuente:	Estreñimiento*, vómitos*, dispepsia, dolor y molestias abdominales*, sequedad bucal*
Infrecuente:	Colitis*, disfagia
Trastornos hepatobiliares	
Infrecuente:	Anomalías en las pruebas de la función hepática*
De frecuencia desconocida:	Hepatitis de carácter principalmente colestásica (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente:	Exantema*, hiperhidrosis
Infrecuente:	Discromías, aparte de la cromaturia (p. ej., de la piel, las uñas, el pelo o el sudor)*
Rara:	Angioedema
De frecuencia desconocida:	Urticaria*
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente:	Dolor muscular, osteomuscular y del tejido conjuntivo*
Frecuente:	Espasmos musculares, artralgia
De frecuencia desconocida:	Rabdomiólisis*
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuente:	Cromaturia*
Frecuente:	Infección de las vías urinarias.
Infrecuente:	Retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuente:	Dolor torácico, edema periférico, caída, alteración de la marcha, astenia, fatiga
Infrecuente:	Malestar general

*Reacciones adversas principalmente atribuibles a la entacapona o que son más frecuentes con la entacapona (con una diferencia de frecuencia de al menos un 1% en los datos del ensayo clínico) que con la levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa solo. 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 al final de una dosis que recibían entacapona.

c. Descripción de reacciones adversas específicas

Las reacciones adversas que cabe atribuir principalmente a la entacapona o son más frecuentes con este fármaco que con la levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa 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. A menor dosis de levodopa, menor intensidad y frecuencia de estas reacciones dopaminérgicas. Se conocen pocas reacciones adversas que puedan atribuirse directamente al principio activo entacapona, entre ellas la diarrea y la pigmentación marrón-rojiza de la orina. En algunos casos, la entacapona también provoca cambios de coloración de, por ejemplo, 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 1%) en los datos del ensayo clínico cuando se administraba entacapona que cuando solo se administraba la levodopa y el inhibidor de la dopa-descarboxilasa, o en las notificaciones individuales de reacciones adversas recibidas desde la comercialización de la entacapona.

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

El síndrome de la desregulación dopamínica 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 (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos del control de los impulsos: pueden manifestarse síntomas de ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, adicción a las compras (oniomanía) o al despilfarro de dinero y alimentación compulsiva y por atracones en los pacientes durante los tratamientos con agonistas de la dopamina u otros dopaminérgicos que contienen levodopa, como Stalevo (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La entacapona combinada con la levodopa se ha relacionado con casos aislados de somnolencia diurna excesiva y de episodios de inicio súbito del sueño.

SOBREDOSIS

Los datos obtenidos desde la comercialización del producto incluyen casos aislados de sobredosis, en los cuales las dosis diarias más altas notificadas de levodopa y entacapona fueron de al menos 10 000 mg y 40 000 mg, respectivamente. Los síntomas y signos agudos en tales casos de sobredosis fueron agitación, estado de confusión, coma, bradicardia, taquicardia ventricular, respiración de Cheyne-Stokes, cambio de coloración de la piel, la lengua y 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 se deben adoptar medidas generales de apoyo con lavado gástrico inmediato y dosis reiteradas de carbón activado luego. Ello puede 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 de apoyo adecuadas. Es preciso monitorizar con atención el ECG del paciente para detectar de inmediato la posible aparición 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 intoxicación.

FARMACODINÁMICA

El estado actual de conocimientos indica que los síntomas de la enfermedad de Parkinson guardan relación con el agotamiento de la dopamina en el cuerpo estriado. La dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica. La levodopa, precursor de la dopamina, cruza dicha barrera y alivia los síntomas de la enfermedad. Como la levodopa es extensamente metabolizada en la periferia, solo una pequeña porción de la dosis administrada llega al sistema nervioso central cuando la levodopa se administra sin inhibidores de las enzimas metabólicas.

La carbidopa y la benserazida son inhibidores periféricos de la dopa-descarboxilasa; reducen la biotransformación periférica de levodopa en dopamina y dando por resultado un incremento de la cantidad de levodopa disponible en el cerebro. Cuando se reduce la descarboxilación de la levodopa mediante la administración conjunta de un inhibidor de la dopa-descarboxilasa, puede

utilizarse una dosis menor de levodopa y con ello disminuye la incidencia de reacciones adversas, 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 de la levodopa potencialmente dañino. La entacapona es un inhibidor reversible y específico de la COMT, de acción principalmente periférica, concebido para administrarse simultáneamente con levodopa. La entacapona retarda la desaparición de levodopa de la circulación sanguínea y ello produce un aumento del área bajo la curva (AUC) de concentraciones de levodopa en función del tiempo. En consecuencia, la respuesta clínica a cada dosis de levodopa es potenciada y prolongada.

La constatación del efecto terapéutico de Stalevo se ha hecho en dos estudios de fase II con diseño de doble enmascaramiento, donde 376 enfermos de Parkinson con fluctuaciones de la respuesta motora al final de una dosis recibieron entacapona o placebo con cada dosis de la combinación de levodopa y un inhibidor de la dopa-decarboxilasa. Los pacientes registraron en el cuaderno domiciliario el período de movilidad diario (tiempo diario con respuesta) con y sin entacapona. En el primer estudio, la entacapona prolongó 1 hora y 20 minutos el período de movilidad (IC del 95%: 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. En consonancia con lo anterior, el período de inmovilidad diario (tiempo diario de ausencia de respuesta) 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 aumentó un 4,5% (IC del 95%: 0,93%, 7,97%) desde el inicio. Ello se traduce en una prolongación media de 35 minutos del período de movilidad diario. De forma proporcional, el período de inmovilidad diario 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 administrado de forma simultánea con la combinación comercial disponible de carbidopa y levodopa de liberación estándar en dosis equivalentes, estos resultados ilustran asimismo los efectos de Stalevo.

FARMACOCINÉTICA

Propiedades generales de los principios activos

Absorción y distribución

Existen importantes variaciones inter e intraindividuales en la absorción de levodopa, carbidopa y entacapona. Tanto la levodopa como la entacapona se absorben y eliminan con rapidez. La carbidopa es absorbida y eliminada un poco más despacio que la levodopa. Cuando se administran por separado sin los dos principios activos restantes, la biodisponibilidad de levodopa es del 15%-33%, la de carbidopa, del 40%-70% y la de entacapona, del 35% tras la administración de 200 mg por vía oral. Los alimentos ricos en aminoácidos grandes y neutros pueden retrasar y reducir la absorción de levodopa. Los alimentos no afectan de forma significativa la absorción de entacapona. El volumen de distribución de levodopa (Vd 0,36-1,6

l/kg) y entacapona (Vd_{ss} 0,27 l/kg) es moderadamente pequeño; no hay 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 moderadamente (en un 36%) y la entacapona en alto grado (alrededor del 98%), en especial a la albúmina. La entacapona, en concentraciones terapéuticas, no desplaza a ningún otro fármaco extensamente unido (p. ej., warfarina, ácido salicílico, fenilbutazona o 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 es ampliamente biotransformada 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 (10% a 20%) y en la bilis o las heces (80% a 90%). La principal vía metabólica es la glucuronidación de la entacapona y de 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 y 1,38 l/kg/h, y la de la entacapona es de alrededor de 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 y 1,3 horas, de entre 2 y 3 horas y de entre 0,4 y 0,7 horas.

Debido a la brevedad de estas 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 ($CI_{50} \sim 4 \mu M$). La entacapona inhibe poco o nada otras isoformas 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 más jóvenes. Sin embargo, cuando la levodopa se administra con carbidopa, la absorción de la primera es similar en ambas poblaciones de pacientes, aunque el AUC siga siendo unas 1,5 veces mayor en los ancianos debido a la menor actividad de la dopa-decarboxilasa y la menor depuración debida al envejecimiento. No se aprecian grandes diferencias en el AUC de carbidopa o entacapona entre los sujetos más jóvenes (45-64 años) y de edad avanzada (65-75 años).

Sexo biológico

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. No se apreciaron diferencias entre ambos sexos con la carbidopa y la entacapona.

Disfunción hepática

El metabolismo de la entacapona es más lento en pacientes con disfunción hepática leve o moderada (clases A y B de la escala 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 carbidopa y levodopa en pacientes con disfunción hepática. No obstante, se aconseja precaución a la hora de administrar Stalevo a pacientes con disfunción hepática entre leve y moderada.

Disfunción renal

La disfunción renal no afecta la farmacocinética de la entacapona. No se tiene registro de estudios específicos sobre la farmacocinética de la levodopa y la carbidopa en pacientes con disfunción renal. No obstante, se debe considerar la posibilidad de prolongar el intervalo de administración en los pacientes sometidos a diálisis (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los datos preclínicos de administración de levodopa, carbidopa y entacapona, ya sea de forma individual o combinada, 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 anemia, probablemente debida a las propiedades quelantes de hierro del fármaco. En los estudios de toxicidad para la función reproductora realizados con la entacapona se apreció una reducción del peso fetal y un ligero retraso del desarrollo óseo en conejos cuyos niveles de exposición sistémica estaban dentro de la gama terapéutico. Tanto la levodopa como las asociaciones de carbidopa y levodopa han causado malformaciones en las vísceras y el esqueleto de los conejos.

EXCIPIENTES

Los **ingredientes activos** de Stalevo son levodopa, carbidopa y entacapona.

Los **otros ingredientes** son:

Stalevo 50/12.5/200 mg , 100/25/200 mg, 150/37.5/200 mg : almidón de maíz, manitol, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, hipromelosa, sacarosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo (C.I. 77492), óxido de hierro rojo (C.I. 77494), polisorbato 80, glicerol 85%.

Stalevo 75/18.75/200 mg, 125/31.25/200 mg, 200/50/200 mg: almidón de maíz, manitol, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, hipromelosa, sacarosa, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, polisorbato 80, glicerol 85%.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Stalevo no debe utilizarse tras la fecha de caducidad indicada en el envase (véase «EXP»).

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

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

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Mayo de 2019

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

2019-PSB/GLC-1048-s