



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 1750

BUENOS AIRES, 16 ABR 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002392-10-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada STALEVO 50 / LEVODOPA 50mg - CARBIDOPA 12,5mg - ENTACAPONE 200mg ; STALEVO 75 / LEVODOPA 75mg - CARBIDOPA 18,75mg - ENTACAPONE 200mg ; STALEVO 100 / LEVODOPA 100mg - CARBIDOPA 25mg - ENTACAPONE 200mg ; STALEVO 125 / LEVODOPA 125mg - CARBIDOPA 31,25mg - ENTACAPONE 200mg ; STALEVO 150 / LEVODOPA 150mg - CARBIDOPA 37,5mg - ENTACAPONE 200mg; STALEVO 200 / LEVODOPA 200mg - CARBIDOPA 50mg - ENTACAPONE 200mg; Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, aprobada por Certificado N° 51.593.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 1750

términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 380 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada STALEVO 50 / LEVODOPA 50mg – CARBIDOPA 12,5mg – ENTACAPONE 200mg ; STALEVO 75 / LEVODOPA 75mg – CARBIDOPA 18,75mg – ENTACAPONE 200mg ; STALEVO 100 / LEVODOPA 100mg – CARBIDOPA 25mg – ENTACAPONE 200mg ; STALEVO 125 / LEVODOPA 125mg – CARBIDOPA 31,25mg – ENTACAPONE 200mg ; STALEVO 150 / LEVODOPA 150mg, – CARBIDOPA 37,5mg – ENTACAPONE 200mg; STALEVO 200 / LEVODOPA 200mg – CARBIDOPA 50mg – ENTACAPONE 200mg,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 1750

aprobada por Certificado N° 51.593 y Disposición N° 4907/04, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 226 a 240, 241 a 255 y 256 a 270.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4907/04 los prospectos autorizados por las fojas 226 a 240, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.593 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002392-10-1

DISPOSICION N°

js

1750

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1750** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.593 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: STALEVO 50 / LEVODOPA 50mg – CARBIDOPA 12,5mg – ENTACAPONE 200mg ; STALEVO 75 / LEVODOPA 75mg – CARBIDOPA 18,75mg – ENTACAPONE 200mg ; STALEVO 100 / LEVODOPA 100mg – CARBIDOPA 25mg – ENTACAPONE 200mg ; STALEVO 125 / LEVODOPA 125mg – CARBIDOPA 31,25mg – ENTACAPONE 200mg ; STALEVO 150 / LEVODOPA 150mg – CARBIDOPA 37,5mg – ENTACAPONE 200mg; STALEVO 200 / LEVODOPA 200mg – CARBIDOPA 50mg – ENTACAPONE 200mg; Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4907/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003953-04-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 6004/09.-	Prospectos de fs. 226 a 240, 241 a 255 y 256 a 270, corresponde desglosar de fs. 226 a 240.-



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma

NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.593 en la Ciudad

16 ABR 2010
de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-002392-10-1

DISPOSICIÓN N°

js

1750

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

STALEVO® 50 / STALEVO® 75 / STALEVO® 100 / STALEVO® 125 / STALEVO® 150 / STALEVO® 200**LEVODOPA, CARBIDOPA Y ENTACAPONE**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Finlandesa

FORMULA

Cada comprimido recubierto de Stalevo® 50 contiene:

Levodopa.....	50 mg
Carbidopa.....	12,5 mg
Entacapone.....	200 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, almidón de maíz, manitol, povidona, glicerina, hipromelosa, polisorbato 80, óxido de hierro rojo, azúcar, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo.....c.s.

Cada comprimido recubierto de Stalevo® 75 contiene:

Levodopa.....	75 mg
Carbidopa.....	18,75 mg
Entacapone.....	200 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, almidón de maíz, manitol, povidona, glicerina, hipromelosa, polisorbato 80, óxido de hierro rojo, azúcar, dióxido de titanio.....c.s.

Cada comprimido recubierto de Stalevo® 100 contiene:

Levodopa.....	100 mg
Carbidopa.....	25 mg
Entacapone.....	200 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, almidón de maíz, manitol, povidona, glicerina, hipromelosa, polisorbato 80, óxido de hierro rojo, azúcar, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo.....c.s.

Cada comprimido recubierto de Stalevo® 125 contiene:

Levodopa.....	125 mg
Carbidopa.....	31,25 mg
Entacapone.....	200 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, almidón de maíz, manitol, povidona, glicerina, hipromelosa, polisorbato 80, óxido de hierro rojo, azúcar, dióxido de titanio.....c.s.

Cada comprimido recubierto de Stalevo® 150 contiene:

Levodopa.....	150 mg
Carbidopa.....	37,5 mg
Entacapone.....	200 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, almidón de maíz, manitol, povidona, glicerina, hipromelosa, polisorbato 80, óxido de hierro rojo, azúcar, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo.....c.s.

1750

000044

ORIGINAL

A.N.M.I. MESA DE ENTRADAS

Refoliado N°

297

Cada comprimido recubierto de Stalevo® 200 contiene:

Levodopa.....200 mg
 Carbidopa.....50 mg
 Entacapone..... 200 mg
 Excipientes: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, almidón de maíz, manitol, povidona, glicerina, hipromelosa, polisorbato 80, óxido de hierro rojo, azúcar, dióxido de titanio.....C.S.

ACCION TERAPEUTICA

Antiparkinsoniano dopaminérgico (código ATC: N04B A03).

INDICACIONES

Stalevo® está indicado para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones de la respuesta motora al final de una dosis, que no han sido estabilizados con un tratamiento a base de levodopa y un inhibidor de la dopa-decarboxilasa (DDC).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

El estado actual de conocimientos indica que los síntomas del Parkinson guardan relación con el agotamiento de la dopamina del cuerpo estriado. La dopamina no cruza la barrera hematoencefálica. La levodopa, que es un precursor de la dopamina, cruza esta barrera y alivia los síntomas de la enfermedad. Aunque la levodopa se metaboliza de forma intensa en la periferia, sólo una pequeña porción de cada dosis 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 DDC; reducen el metabolismo periférico que convierte la levodopa en dopamina, lo cual resulta en un aumento 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 DDC, puede utilizarse una dosis menor de levodopa y disminuye la incidencia de reacciones adversas, como las náuseas.

Con la inhibición de la descarboxilasa mediante un inhibidor de la DDC, la catecol O-metiltransferasa (COMT) pasa a ser la principal vía metabólica periférica que cataliza la conversión de la levodopa en 3-O-metildopa (3-OMD), un metabolito de la levodopa potencialmente dañino. El entacapone es un inhibidor reversible y específico de la COMT, de acción principalmente periférica, concebido para su administración de forma conjunta con la levodopa. El entacapone retarda la depuración (clearance) de la levodopa de la circulación sanguínea y ello resulta en un aumento del área bajo la curva de concentraciones en función del tiempo (AUC) de la levodopa. En consecuencia, la respuesta clínica a cada dosis de levodopa se ve potenciada y prolongada.

La constatación del efecto terapéutico de Stalevo® se ha hecho en dos estudios de fase II con diseño doble ciego, en los que 376 enfermos de Parkinson con fluctuaciones de la respuesta motora al final de una dosis recibieron entacapone o placebo con cada dosis de la asociación de levodopa y un inhibidor de la DDC. Los pacientes registraron en el cuaderno domiciliario el tiempo diario en que respondían al tratamiento con y sin

Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa

Co-Directora Técnica - M.N. 215.575

Gte. de Asuntos Regulatorios

Aprobada

Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa

Co-Directora Técnica - M.N. 15.575

Gte. de Asuntos Regulatorios

entacapone (período «on» de actividad motora aceptable). En el primer estudio, el entacapone prolongó 1 hora y 20 minutos la duración media de la respuesta terapéutica (IC_{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 terapéutica. En consonancia con lo anterior, el tiempo diario en que el paciente no respondía al tratamiento (período «off» de akinesia y bloqueo motor) disminuyó un 24% en el grupo del entacapone y no disminuyó (0%) en el grupo que recibió placebo. En el segundo estudio, la proporción media de tiempo diario con respuesta terapéutica aumentó un 4,5% (IC_{95%} 0,93%, 7,97%) desde el inicio. Ello se traduce en un incremento medio del tiempo diario con respuesta terapéutica igual a 35 minutos. De forma similar, el tiempo diario sin respuesta terapéutica disminuyó un 18% con entacapone y un 5% con placebo. Dado que los efectos de los comprimidos de Stalevo® son equivalentes a los del comprimido de 200 mg de entacapone administrado de forma simultánea con la asociación comercial disponible de carbidopa y levodopa de liberación estándar en dosis equivalentes, estos resultados ilustran asimismo los efectos de Stalevo®.

Farmacocinética

Absorción y distribución

Existen importantes variaciones inter e intraindividuales en la absorción de levodopa, carbidopa y entacapone. Tanto la levodopa como el entacapone 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 entacapone del 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 del entacapone. El volumen de distribución de la levodopa (Vd 0,36-1,6 L/Kg) y del entacapone (Vd_{ss} 0,27 L/Kg) es moderadamente pequeño; no se dispone de datos sobre la carbidopa.

El porcentaje de unión de la levodopa a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina, es pequeño (desde en torno al 10-30%), el de la carbidopa mayor 36% y el del entacapone mucho mayor (alrededor del 98%). El entacapone, en concentraciones terapéuticas, no desplaza a ningún otro fármaco extensamente unido (por ejemplo, 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 objeto de un extenso metabolismo y se degrada en varios metabolitos, principalmente por mecanismos de descarboxilación mediante la acción de la dopa-decarboxilasa (DDC) y de una 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.

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

1750

ORIGINAL

MESA DE DESPACHOS

MESA DE ENCARGO

Refallado No

399

La depuración total de la levodopa varía entre 0,55 L/Kg/h y 1,38 L/Kg/h, y la del entacapone en torno a 0,70 L/Kg/h. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de la levodopa, la carbidopa y el entacapone es igual a 0,6-1,3 horas, 2-3 horas y 0,4-0,7 horas, respectivamente, cuando cada una de ellas se administra por separado.

Debido a las breves vidas media de eliminación, no se produce ninguna acumulación de levodopa o entacapone con la administración repetida.

Los datos de los estudios *in vitro* con preparados de microsomas hepáticos humanos indican que el entacapone inhibe el citocromo P450 2C9 (IC_{50} ~4 μ M). El entacapone inhibe poco o nada otros tipos de isoenzimas del P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A y CYP2C19) (ver "Interacciones").

Características en los pacientes

Pacientes de edad avanzada

Cuando se administra levodopa sin carbidopa ni entacapone a pacientes de edad avanzada, su absorción es mayor y su eliminación menor que en los individuos jóvenes. Sin embargo, las diferencias de absorción de la levodopa entre los pacientes jóvenes y los de edad avanzada desaparecen si se administra la levodopa en asociación con la carbidopa, aunque el AUC sigue siendo unas 1,5 veces superior en las personas ancianas, debido a la menor actividad de la DDC y a la menor depuración atribuida a la edad. No se aprecian grandes diferencias en el AUC de la carbidopa o el entacapone entre los sujetos más jóvenes (45-64 años) y de edad más avanzada (65-75 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. No se apreciaron diferencias entre ambos sexos con la carbidopa y el entacapone.

Insuficiencia hepática

El metabolismo del entacapone es más lento en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de la escala Child-Pugh), lo cual produce una elevada concentración plasmática del entacapone, tanto en la fase de absorción como en la de eliminación (ver "Contraindicaciones"). No se tiene registro de estudios específicos sobre la farmacocinética de la carbidopa y la levodopa en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, se aconseja administrar Stalevo® con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética del entacapone. No se tiene registro de estudios específicos sobre la farmacocinética de la levodopa y la carbidopa en los pacientes con insuficiencia renal. No obstante, se considerará la posibilidad de prolongar el intervalo de administración en los pacientes tratados con diálisis (ver "Posología / Dosificación - Modo de Administración").

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios

- 4 -

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

000047

ORIGINAL

A.N.M.A.T. - MESA DE FARMACOS

Cada 230

Los comprimidos pueden ingerirse con o sin alimentos (ver "Farmacocinética"). Cada comprimido contiene una dosis terapéutica. Los comprimidos se deben ingerir siempre enteros.

Se determinará la dosis diaria óptima de cada paciente mediante un cuidadoso ajuste de la levodopa. La dosis diaria se optimizará de acuerdo a la preferencia, utilizando una de las seis dosis farmacéuticas 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/entacapone, respectivamente).

Se le indicará al paciente que tome sólo 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 del entacapone es 2000 mg; por consiguiente, la dosis máxima de Stalevo® en sus dosis farmacéuticas 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 es 10 comprimidos diarios. Diez comprimidos de Stalevo® 150/37,5/200 mg son equivalentes a 375 mg de carbidopa por día. Por lo tanto, usando la dosis diaria máxima recomendada de 375 mg de carbidopa, la dosis diaria máxima de Stalevo® 200/50/200 mg es de 7 comprimidos por día. La dosis diaria total máxima de levodopa administrado en la forma de Stalevo® no debe exceder los 1500 mg.

Inicio del tratamiento con Stalevo®

Pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras de fin de dosis no estabilizados con tratamiento de levodopa/inhibidor de la dopa-decarboxilasa (IDDC)

Cambio de tratamiento a base de levodopa y un inhibidor de la DDC (carbidopa o benserazida) y entacapone por Stalevo®:

Generalmente el uso de Stalevo® está previsto para pacientes que ya están recibiendo tratamiento con dosis correspondientes de levodopa de liberación convencional/IDDC/entacapone.

Al igual que en el caso de 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 con un IMAO que tenga selectividad por el tipo B de las monoaminoxidasas (por ejemplo, el clorhidrato de selegilina) en la dosis recomendada por el fabricante.

a. Los pacientes que estén recibiendo tratamiento con entacapone y una asociación de levodopa de liberación estándar y carbidopa en dosis idénticas a las de los comprimidos de Stalevo® pueden comenzar a tomar sin demora los comprimidos correspondientes de Stalevo®, por ejemplo:

Levodopa/Carbidopa	Entacapone	Stalevo® equivalente
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. Si la terapia con Stalevo® se inicia en pacientes que estén recibiendo tratamiento con entacapone y la asociación de levodopa y carbidopa en dosis distintas de las dosis farmacéuticas disponibles de Stalevo® (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), se titulará 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 que se esté utilizando.

c. Si Stalevo® se inicia en pacientes que estén recibiendo tratamiento con entacapone y una asociación de levodopa y benserazida en formulación de liberación estándar, primero se suspenderá la dosis nocturna de este tratamiento antes de administrar la primera dosis de Stalevo® a la mañana siguiente. El tratamiento debe comenzar con una dosificación de Stalevo® que proporcione una cantidad equivalente o ligeramente superior (5-10%) de levodopa.

Cambio de tratamiento en pacientes que no estén recibiendo entacapone por Stalevo®

Al igual que en el caso de 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 con un IMAO que tenga selectividad por el tipo B de las monoaminoxidasas (por ejemplo, el clorhidrato de selegilina) en la dosis recomendada por el fabricante.

Se puede iniciar un tratamiento con Stalevo® en dosis equivalentes a las del tratamiento en curso en algunos pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones de la respuesta motora al final de una dosis que no se hayan estabilizado con el tratamiento a base de levodopa y de un inhibidor de la DDC de liberación estándar. No obstante, se desaconseja pasar directamente de un tratamiento con levodopa y un inhibidor de la DDC al tratamiento con Stalevo® en los pacientes que padecen diskinesias o cuya dosis diaria de levodopa sea superior a los 800 mg. En tales pacientes, conviene administrar primero el entacapone de forma separada (en forma de comprimidos) y, si fuera preciso, reajustar la dosis de la levodopa antes del cambio por Stalevo®.

Entacapone refuerza los efectos de la levodopa. Por lo tanto, quizás sea necesario, sobre todo en los pacientes con diskinesia, reducir la dosis de levodopa de un 10 a un 30 % los primeros días o las primeras semanas tras la instauración del tratamiento con Stalevo®. Se puede reducir la dosis diaria de levodopa alargando los intervalos de administración o reduciendo la cantidad de levodopa por toma, según el cuadro clínico del paciente.

Adaptación de la posología durante el tratamiento

Si el paciente necesita más levodopa, se puede aumentar la frecuencia de administración o utilizar una dosis farmacéutica distinta de Stalevo® que se atenga a las recomendaciones posológicas.

Si el paciente necesita menos levodopa, se debe reducir la dosis diaria total de Stalevo® disminuyendo la frecuencia de administración (espaciando las dosis) o la dosis farmacéutica de Stalevo® por toma.

Cuando se utilicen otros medicamentos de levodopa al mismo tiempo que los comprimidos de Stalevo®, se deben respetar las recomendaciones referentes a la dosis

000049

ORIGINAL

F.N.M.A.T. - MESA DE ENLACE

Refollado N°

máxima.

Interrupción del tratamiento con Stalevo®

Si se suspende la administración de Stalevo® (levodopa, carbidopa y entacapone) para cambiar por un tratamiento a base de levodopa y un inhibidor de la DDC sin entacapone, es necesario reajustar la dosificación de los otros tratamientos antiparkinsonianos, especialmente de la levodopa, para lograr un suficiente grado de control de los síntomas del Parkinson (ver "Advertencias, Rabdomiólisis").

Niños y adolescentes

No se recomienda administrar Stalevo® a pacientes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

Se aconseja cautela al administrar Stalevo® a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Quizás sea preciso reducir la dosis (ver "Farmacocinética").

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética del entacapone. No se tiene registro de estudios específicos sobre la farmacocinética de la levodopa o la carbidopa en pacientes con insuficiencia renal; por consiguiente, Stalevo® debe administrarse con cuidado a pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los que precisan diálisis (ver "Farmacocinética").

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad confirmada 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 simultáneo de un inhibidor selectivo de la MAO-A y de un inhibidor selectivo de la MAO-B (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION, Inicio del tratamiento con Stalevo®" e "Interacciones, Otros antiparkinsonianos"). La administración de estos inhibidores debe suspenderse al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Stalevo®.

Antecedentes de síndrome neuroléptico maligno (SMN) o de rabdomiólisis no traumática.

ADVERTENCIAS

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

Stalevo® debe administrarse con cautela a pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, enfermedades cardiovasculares o neumopatías graves, asma bronquial, enfermedad 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, nodal o ventricular, la función cardíaca debe vigilarse con especial

Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa

Co-Directora Técnica - M.N. 15.575

Gte. de Asuntos Regulatorios

Apodada

Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa

Co-Directora Técnica - M.N. 15.575

Gte. de Asuntos Regulatorios

1750

000030

ORIGINAL
N.M.T. - MES DE ENTRADA
Refiliado N° 355

atención en el período de ajuste posológico inicial.

Se debe observar de cerca 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 un pronunciado comportamiento antisocial. Los pacientes que han padecido o padecen de psicosis deben ser tratados con prudencia.

La administración concurrente de antipsicóticos con propiedades bloqueantes de los receptores de la dopamina, en especial de los antagonistas del receptor D₂, ha de llevarse a cabo con cautela y se debe observar con atención al paciente por si se produce una pérdida del efecto antiparkinsoniano o un deterioro de los síntomas del Parkinson.

Los pacientes con glaucoma crónico 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 inducir hipotensión ortostática. Por lo tanto, es necesario ejercer cautela al administrar Stalevo® a pacientes que estén tomando medicamentos capaces de producir hipotensión ortostática.

El entacapone combinado con la levodopa se ha asociado con somnolencia y accesos súbitos de sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson, y se debe tener precaución al conducir u operar máquinas (ver "Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas").

En los estudios clínicos, los efectos adversos dopaminérgicos (p. ej., diskinesia) aparecieron con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido el entacapone y agonistas de la dopamina (como bromocriptina), selegilina o amantadina que en los pacientes que recibieron el placebo con esta combinación. Si Stalevo® se administra por primera vez a un paciente que nunca haya recibido entacapone con anterioridad, tal vez deba ajustarse la dosis de los otros medicamentos antiparkinsonianos.

En casos excepcionales se ha observado rabdomiólisis secundaria a discinesias graves o al síndrome neuroléptico maligno (SNM) en pacientes con enfermedad de Parkinson. Por consiguiente, hay que vigilar atentamente cualquier reducción brusca de la dosis o retirada de levodopa, sobre todo en pacientes que también reciban neurolépticos. El SNM, incluida la rabdomiólisis y la hipertermia, se caracteriza por síntomas motores (rigidez, mioclonía, temblor), alteraciones del estado mental (p. ej. agitación, confusión, coma), hipertermia, disfunción autonómica (taquicardia, presión arterial lábil) y elevación de la creatina fosfocinasa sérica. En casos individuales, puede que sólo se observen algunos de estos síntomas y/o signos. El diagnóstico precoz es importante para el tratamiento adecuado del SNM. En caso de retirada brusca de los fármacos antiparkinsonianos se ha observado un síndrome parecido al SNM consistente en rigidez muscular, elevación de la temperatura corporal, alteraciones del estado mental y elevación de la creatina fosfocinasa sérica. No se han notificado casos de SNM ni de rabdomiólisis en asociación con el tratamiento con entacapone en ensayos controlados en los que se suspendió bruscamente su administración. Desde la introducción de la entacapone en el mercado se han notificado casos aislados de SNM, especialmente tras la reducción brusca o la suspensión de la entacapone y de otros medicamentos dopaminérgicos que se administren de forma concomitante. Si se considera necesaria, la sustitución de Stalevo® por levodopa/inhibidor de la DDC sin entacapone u otro tratamiento dopaminérgico debe hacerse despacio, y puede ser necesario aumentar la dosis de

Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios

- 8 -

Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios

levodopa.

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 ejercer cautela cuando decidan prescribir el reemplazo del tratamiento con Stalevo® por otro a base de levodopa y de un inhibidor de la DDC sin entacapone. En tales casos, la sustitución de Stalevo® por la asociación de levodopa y el inhibidor de la DDC (sin entacapone) se hará de forma gradual y quizá sea necesario un aumento de la dosis de levodopa.

Si se necesita anestesia general, el tratamiento con Stalevo® puede continuar siempre que el paciente pueda ingerir líquidos y medicamentos. Cuando deba interrumpirse el tratamiento por cierto tiempo, se puede reanudar la administración de Stalevo® en cuanto el paciente sea capaz de ingerir la medicación a la misma dosis diaria que antes.

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

Si el paciente padece diarrea, se aconseja vigilar su peso para evitar la posible pérdida excesiva de peso. La diarrea prolongada o persistente sospechosa de estar en relación con Stalevo® puede ser un signo de colitis. En caso de diarrea prolongada o persistente la droga debe ser discontinuada y considerar tratamiento médico y análisis apropiados.

En aquellos pacientes que experimenten anorexia progresiva, astenia y pérdida de peso en un período de tiempo relativamente corto, se debe considerar una evaluación médica general incluyendo la función hepática.

Se ha descrito la aparición de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad en los pacientes con enfermedad de Parkinson que recibían tratamiento 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.

PRECAUCIONES

Interacciones

Otros 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 del entacapone pueden afectar la absorción de la carbidopa. No obstante, no se aprecian interacciones con la carbidopa en la dosis recomendada de entacapone (200 mg hasta 10 veces al día). Se han investigado las interacciones entre el entacapone y la selegilina en estudios de administración de dosis repetidas a pacientes con Parkinson tratados con levodopa y un inhibidor de la DDC, y no se han observado interacciones. La dosis diaria de selegilina, cuando se usa con Stalevo®, no debe exceder los 10 mg.

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

Es necesario ejercer cautela durante la administración conjunta de la levodopa y los principios activos citados a continuación.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa

Co-Directora Técnica - M.N. 15.575

Gte. de Asuntos Regulatorios

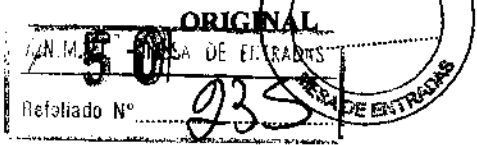
Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa

Co-Directora Técnica - M.N. 15.575

Gte. de Asuntos Regulatorios

Apoderada



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

Raras veces se han registrado reacciones de hipertensión y diskinesia con el uso concomitante de antidepresivos tricíclicos y la asociación de levodopa y carbidopa. Se han investigado las interacciones entre el entacapone y la imipramina y entre el entacapone 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 levodopa, carbidopa y entacapone y diversos principios activos, como los inhibidores de la MAO-A, los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de norepinefrina, tales como la desipramina, la maprotilina y la venlafaxina, y los medicamentos metabolizados por la COMT (por ejemplo, compuestos de estructura catecolica: rimiterol, isoprenalina, epinefrina, norepinefrina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa, apomorfina y paroxetina). No se observaron interacciones farmacodinámicas. De todos modos, se debe tener cuidado al utilizar estos medicamentos con Stalevo® (ver "CONTRAINDICACIONES" y "ADVERTENCIAS").

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 de manera cuidadosa por si se produce una pérdida de la respuesta terapéutica.

El entacapone presenta afinidad por el citocromo P450 2C9 *in vitro* (ver "Farmacocinética"), de modo que Stalevo® puede interferir con los principios activos cuyo metabolismo depende de dicha isoenzima, como la S-warfarina. No obstante, en un estudio de interacciones realizado con voluntarios sanos, el entacapone no modificó las concentraciones plasmáticas de la S-warfarina, pese a que el AUC de la R-warfarina había aumentado un 18% en promedio [CI₉₀ 11-26%]. Las cifras de la razón normalizada internacional (RIN) aumentaron un 13% en promedio [CI₉₀ 6-19%]. Así pues, conviene realizar un control de RIN al iniciar el tratamiento con Stalevo® en pacientes que reciben warfarina.

Otras formas de interacción

La levodopa compite con ciertos aminoácidos, de modo que la absorción de Stalevo® puede verse afectada en algunos pacientes que siguen un régimen de alto contenido proteínico.

La levodopa y el entacapone pueden formar quelatos con el hierro en el tubo digestivo. Por consiguiente, Stalevo® y los preparados con hierro deben tomarse al menos con 2-3 horas de diferencia (ver "REACCIONES ADVERSAS").

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Datos *in vitro*

El entacapone 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.

Datos de toxicidad preclínica

Los datos preclínicos de la administración de levodopa, carbidopa y entacapone, en monoterapia o politerapia, en los estudios habituales de seguridad farmacológica, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad y poder cancerígeno, no han revelado riesgos especiales para el ser humano. En los estudios de toxicidad con dosis repetidas de entacapone se observó anemia, debida muy posiblemente a las propiedades quelantes de hierro del fármaco. Con respecto a la toxicidad reproductiva de entacapone, hubo una reducción del peso fetal y un ligero retraso del desarrollo óseo en los conejos cuyos niveles de exposición sistémica coincidían con la gama de dosis terapéuticas. Tanto la levodopa como las asociaciones de carbidopa y levodopa han causado malformaciones en las vísceras y el esqueleto de los conejos.

Embarazo y lactancia**Embarazo**

Los datos sobre el uso de la asociación levodopa-carbidopa-entacapone en mujeres embarazadas son insuficientes. Los estudios en animales han evidenciado efectos tóxicos en la reproducción de estos compuestos por separado (ver "Datos de 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 humana. Hay indicios de una supresión de la lactancia durante el tratamiento con levodopa. La carbidopa y el entacapone pasan a la leche de los animales, pero no se sabe si a la leche humana. Se desconoce la inocuidad de la levodopa, carbidopa o entacapone en el lactante. Las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Stalevo®.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La administración conjunta de levodopa, carbidopa y entacapon puede causar mareos y ortostatismo sintomático. Así pues, se debe ejercer prudencia al conducir o utilizar máquinas.

Stalevo® puede tener una importante influencia en la capacidad de conducir y utilizar maquinarias. 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 conciencia disminuido hasta la resolución de los episodios recidivantes (ver "Advertencias").

REACCIONES ADVERSAS

El apartado siguiente describe las reacciones adversas notificadas durante la administración de levodopa/carbidopa y de entacapone asociada a la levodopa y a un inhibidor de la DDC.

Levodopa y carbidopa

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios

Los efectos no deseados que suelen atribuirse a 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 comunes son las diskinesias, tales como los movimientos coreiformes, distónicos y otros movimientos involuntarios. La contracción muscular y el blefaroespasma pueden ser los primeros indicios que lleven a estimar si es necesario reducir la dosis de levodopa. Las náuseas, también relacionadas con la elevada actividad dopaminérgica central, son una reacción adversa frecuente de la levodopa y la carbidopa.

Otras reacciones adversas asociadas a la administración de levodopa y carbidopa son perturbaciones mentales tales como la ideación paranoica y los episodios psicóticos, la depresión, con o sin desarrollo de tendencias suicidas, y los trastornos de la función cognitiva. La adición de entacapone a un tratamiento a base de levodopa y de un inhibidor de la DDC (carbidopa o benserazida), por ejemplo, la iniciación de un tratamiento con Stalevo® en pacientes que jamás recibieron entacapone, puede agravar ciertos trastornos mentales (ver tabla 1, "Trastornos psiquiátricos").

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

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

En contadas ocasiones se han observado convulsiones asociadas a la administración de levodopa y carbidopa y no puede descartarse que exista una relación causal con estos fármacos.

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 a altas dosis, presentan signos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad, por lo general reversibles al reducir la dosis o al interrumpir el tratamiento.

Otras reacciones adversas asociadas a la levodopa 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, adormecimiento, mayor temblor de manos, contracturas musculares, calambres musculares, trismus, activación de un síndrome de Horner latente, caídas y trastornos de la marcha.

Trastornos oculares: diplopía, vista borrosa, pupilas dilatadas y crisis oculógicas.

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

Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos: sofocos, aumento de sudoración, sudor oscuro, exantema, alopecia.

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

Varios: debilidad, desmayo, fatiga, cefalea, disfonía o ronquera, malestar general, sofocos, sensación de estimulación general, tipos de respiración atípica, síndrome neuroléptico maligno y melanoma maligno.

Entacapone

La mayoría de los efectos adversos del entacapone guardan relación con la actividad dopaminérgica elevada y ocurren con mayor frecuencia al principio del tratamiento. La disminución de la dosis de levodopa mitiga la gravedad y la frecuencia de las reacciones. Otra clase importante de efectos adversos son los síntomas gastrointestinales, como las náuseas, los vómitos, los dolores abdominales, el estreñimiento y la diarrea. Es posible que la orina se vuelva marrón-rojiza con la administración de entacapone, pero este fenómeno carece de importancia.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se han observado en ensayos clínicos en los que el entacapone se utilizó como adyuvante de la levodopa y un inhibidor de la DDC y, desde la comercialización de entacapone, en asociación con la levodopa y un inhibidor de la DDC.

Las reacciones adversas se han ordenado por orden de frecuencia, primero las más frecuentes y luego las menos frecuentes, según la convención siguiente: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles de los ensayos clínicos o estudios epidemiológicos). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos en los que el entacapone se usó como adyuvante de la levodopa y un inhibidor de la DDC, y desde su comercialización

Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio, alucinaciones, confusión, pesadillas, agitación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Diskinesia, agravamiento del parkinsonismo
Frecuentes	Mareos, distonía, hiperkinesia
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Eventos de enfermedad cardíaca isquémica diferentes de infarto de miocardio (ej. angina de pecho)
Poco frecuentes	Infarto de miocardio*
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente	Náuseas
Frecuentes	Diarrea, abdominalgia, xerostomía, estreñimiento, vómitos
Muy rara	Anorexia, colitis
Trastornos hepatobiliares	
Raros	Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática
Frecuencia no conocida	Hepatitis colestática
Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos	

Raro	Exantema de tipo eritematoso o maculopapular
Muy rara	Urticaria
Frecuencia no conocida: Decoloración de piel, pelo, barba y uñas	
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuente	Discromía urinaria
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Frecuentes	Fatiga, aumento de sudación, caídas
Poco frecuente	Disminución de peso

* Las tasas de incidencia del infarto de miocardio y otros eventos de cardiopatía isquémica (0,43% y 1,54% respectivamente) derivan del análisis de 13 estudios doble ciego que incluyeron 2082 pacientes con fluctuaciones motoras de fin de dosis que recibían entacapone.

El entacapone, utilizada en asociación con la levodopa, se ha asociado con casos esporádicos de exceso de somnolencia diurna y accesos súbitos de sueño (ver "Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas").

Se han notificado casos aislados de síndrome neuroléptico maligno, especialmente después de la reducción brusca de la dosis de entacapone o de la interrupción repentina de la administración de entacapone y otros medicamentos dopaminérgicos.

Se han registrado casos aislados de rabdomiólisis.

Se han reportado casos aislados de angioedema luego del inicio de Stalevo®.

Pruebas de laboratorio

En los tratamientos con levodopa y carbidopa se han registrado las siguientes anomalías en las pruebas de laboratorio que, por consiguiente, deben tomarse en consideración cuando se administre Stalevo® a un paciente:

Por lo general, las concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y ácido úrico durante la administración de levodopa y carbidopa son menores que las que se observan con la levodopa sola. Entre las anomalías transitorias figuran los valores sanguíneos elevados de urea, AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, bilirrubina y fosfatasa alcalina.

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

Se han obtenido resultados positivos en la prueba de Coombs, tanto con la asociación de levodopa y carbidopa como con la levodopa sola, aunque la anemia hemolítica es extremadamente rara.

La asociación de levodopa y carbidopa puede dar resultados falsamente positivos cuando se usan tiras reactivas para analizar la cetona urinaria; la 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 de glucosuria falsamente negativos.

SOBREDOSIFICACION

Los datos de postcomercialización incluyen casos aislados de sobredosis en los que las dosis diarias más altas de levodopa y entacapone que se reportaron fueron de al menos 10000 y 40000 mg respectivamente. Los signos y síntomas agudos en estos casos de sobredosis incluyeron agitación, estado confusional, coma, bradicardia, taquicardia ventricular, respiración de Cheyne-Stokes, trastornos de la coloración de la piel, lengua y conjuntiva y cromaturia. El tratamiento de la intoxicación aguda con

1750

ORIGINAL

000057
A.N.M.S.I. MESA DE ENLACE
Refoliado N° 240

Stalevo® es semejante al de la sobredosis de levodopa. Sin embargo, la piridoxina no es eficaz para invertir las acciones de Stalevo®.

Se aconseja la hospitalización y se deben adoptar medidas generales de apoyo con lavado gástrico inmediato y dosis reiteradas de carbón activado al final. Ello puede acelerar la eliminación de entacapone, sobre todo al disminuir su absorción y reabsorción en el tubo digestivo. Se ha de vigilar con cuidado el correcto funcionamiento de los sistemas respiratorio, circulatorio y renal y deben adoptarse medidas de apoyo adecuadas. Es preciso monitorear con atención el ECG del paciente para detectar de inmediato la posible aparición de arritmias. En caso necesario, se debe proporcionar una terapia apropiada contra la arritmia. Se considerará la posibilidad de que el paciente haya ingerido otros medicamentos, además de Stalevo®. No se conoce la utilidad de la diálisis como tratamiento de la intoxicación.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 30, 60, 100 y 250 comprimidos recubiertos, siendo este último para "Uso exclusivo de hospitales".

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nro. 51.593

Elaborado por Orion Corporation, Espoo - Finlandia

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 C.P. C1429DUC- Buenos Aires - Argentina
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico

Ultima revisión: CDS del 12/11/2009.-


Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

