



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

RESOLUCIÓN Nº

6356

BUENOS AIRES, 01 NOV 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016296-12-1 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 - 75 - 100 - 125 - 150 - 200 / LEVODOPA - CARBIDOPA - ENTACAPONE Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 50 mg - 75 mg - 100 mg - 125 mg - 150 mg - 200 mg, aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 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 términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº

6077/97



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº

6356

Que a fojas 146 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 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada STALEVO 50 - 75 - 100 - 125 - 150 - 200 / LEVODOPA - CARBIDOPA - ENTACAPONE Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 50 mg - 75 mg - 100 mg - 125 mg - 150 mg - 200 mg, aprobada por Certificado Nº 51.593 y Disposición Nº 4907/04, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 46 a 108.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4907/04 los prospectos autorizados por las fojas 46 a 66, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

6356

DISPOSICIÓN Nº

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51.593 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-016296-12-1

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

js

6356



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6.356**..... 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 - 75 - 100 - 125 - 150 - 200 / LEVODOPA - CARBIDOPA - ENTACAPONE Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 50 mg - 75 mg - 100 mg - 125 mg - 150 mg - 200 mg.-

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° 1750/10.- | Prospectos de fs. 46 a 108, corresponde desglosar de fs. 46 a 66.- |

El presente sólo tiene valor probatorio anexo 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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Autorización Nº 51.593 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días....., del mes de..... **01 NOV 2012**

Expediente Nº 1-0047-0000-016296-12-1

DISPOSICIÓN Nº

js

6356


DR. DTD A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ORIGINAL



6356

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.

h - 1 -

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico • M.N. 11521

ORIGINAL
635



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, dopa y dopa derivados (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-descarboxilasa (DDC).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

El estado actual de conocimientos indica que los síntomas del Parkinson guardan relación con el agotamiento de dopamina del cuerpo estriado. Dopamina no cruza la barrera hematoencefálica. Levodopa, que es un precursor de dopamina, cruza esta barrera y alivia los síntomas de la enfermedad. Aunque levodopa se metaboliza de forma intensa en la periferia, sólo una pequeña porción de cada dosis llega al sistema nervioso central cuando levodopa se administra sin inhibidores de las enzimas metabólicas.

Carbidopa y benserazida son inhibidores periféricos de la DDC; reducen el metabolismo periférico que convierte levodopa en dopamina, lo cual resulta en un aumento de la cantidad de levodopa disponible en el cerebro. Cuando se reduce la descarboxilación de 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 descarboxilasa mediante un inhibidor de la DDC, 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 levodopa potencialmente dañino. Entacapone es un inhibidor reversible y específico de la COMT, de acción principalmente periférica, concebido para su administración de forma conjunta con levodopa. Entacapone retarda la depuración (clearance) de levodopa de la circulación sanguínea y ello resulta en un aumento del área bajo la curva de concentraciones en función del tiempo (ABC) de 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 entacapone (período «on» de actividad motora aceptable). En el primer estudio, el

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521

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 de 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 levodopa como entacapone se absorben y eliminan con rapidez. Carbidopa es absorbida y eliminada un poco más despacio que 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 de entacapone. El volumen de distribución de levodopa (V_d 0,36-1,6 L/Kg) y del entacapone (V_d_{ss} 0,27 L/Kg) es moderadamente pequeño; no se dispone de datos sobre carbidopa.

El porcentaje de unión de levodopa a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina, es pequeño (desde en torno al 10-30%), el de carbidopa mayor 36% y el de entacapone mucho mayor (alrededor del 98%). 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

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).

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.

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 de entacapone 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 levodopa varía entre 0,55 L/Kg/h y 1,38 L/Kg/h, y la de entacapone en torno a 0,70 L/Kg/h. La vida media de eliminación (t_{1/2}) de levodopa, la



6356
carbidopa y entacapone es igual a 0,6-1,3 horas, 2-6 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 entacapone inhibe el citocromo P450 2C9 (IC₅₀ ~4 µM). 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 levodopa entre los pacientes jóvenes y los de edad avanzada desaparecen si se administra levodopa en asociación con la carbidopa, aunque el ABC 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 ABC de carbidopa o entacapone entre los sujetos más jóvenes (45-64 años) y de edad más avanzada (65-75 años).

Sexo

La biodisponibilidad de levodopa es significativamente mayor en las mujeres que en los varones. En los estudios farmacocinéticos realizados con Stalevo[®], la biodisponibilidad de 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 carbidopa y entacapone.

Insuficiencia hepática

El metabolismo de 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 de 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 carbidopa y 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 de entacapone. No se tiene registro de estudios específicos sobre la farmacocinética de levodopa y 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 "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

4.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521

ORIGINAL



Se determinará la dosis diaria óptima de cada paciente mediante un cuidadoso ajuste de 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 ó 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 de 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 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;

Novartis Argentina S.A.

Fam. Sergio Imirtzian

Gte. de Asuntos Regulatorios

Codirector: Tancio M. A. 11621

ORIGINAL
6356



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 máxima.

Interrupción del tratamiento con Stalevo®

Si se suspende la administración de Stalevo® (levodopa, carbidopa y entacapone) para

ORIGINAL

6356



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

La seguridad y eficacia de Stalevo® en niños menores de 18 años no ha sido establecida. No hay información disponible al respecto.

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").

Modo de Administración

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

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. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521

ORIGINAL
6356



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 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 levodopa.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521

8-

ORIGINAL
6356



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®.

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.

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.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521

ORIGINAL

0356



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.

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 cateólica: 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 ABC 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").

10


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521

ORIGINAL



6356

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

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®.

Fecundidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La administración conjunta de levodopa, carbidopa y entacapone 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

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Gte. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico - M.N. 11521

ORIGINAL

6356



los episodios recidivantes (ver "ADVERTENCIAS").

REACCIONES ADVERSAS

a. Resumen del perfil toxicológico

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

b. Lista tabulada de reacciones adversas

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

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

Tabla 1 Reacciones adversas

| | |
|--|---|
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | |
| <i>Frecuentes:</i> | Anemia. |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Trombocitopenia. |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| <i>Frecuentes:</i> | Pérdida de peso*, disminución del apetito*. |
| Trastornos psiquiátricos | |
| <i>Frecuentes:</i> | Depresión, alucinaciones, estado confusional*, sueños anormales*, ansiedad, insomnio. |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Psicosis, agitación*. |
| <i>Frecuencia desconocida:</i> | Conducta suicida. |
| Trastornos del sistema nervioso | |

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Gte. de Asuntos Regulatorios

Caracas, T. Anón. M.N. 11521

ORIGINAL

6356



| | |
|---|---|
| <i>Muy frecuentes:</i> | Discinesias* |
| <i>Frecuentes:</i> | Empeoramiento del parkinsonismo (p. ej., bradicinesia)*, temblor, fluctuaciones paroxísticas (fenómeno «on-off»), distonía, deterioro mental (p. ej., alteración de la memoria, demencia), somnolencia, mareos*, cefalea. |
| <i>Frecuencia desconocida:</i> | Síndrome maligno por neurolépticos*. |
| Trastornos oculares | |
| <i>Frecuentes:</i> | Visión borrosa. |
| Trastornos cardiacos | |
| <i>Frecuentes:</i> | Episodios de cardiopatía isquémica distintos del infarto de miocardio (p. ej., angina de pecho)**, ritmo cardiaco irregular. |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Infarto de miocardio**. |
| Trastornos vasculares: | |
| <i>Frecuentes:</i> | Hipotensión ortostática, hipertensión arterial. |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Hemorragia gastrointestinal. |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | |
| <i>Frecuentes:</i> | Disnea. |
| Trastornos gastrointestinales | |
| <i>Muy frecuentes:</i> | Diarrea*, náuseas*. |
| <i>Frecuentes:</i> | Estreñimiento*, vómitos*, dispepsia, dolor y molestias abdominales*, sequedad de boca*. |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Colitis*, disfagia. |
| Trastornos hepatobiliares | |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Pruebas de función hepática anormales*. |
| <i>Frecuencia desconocida:</i> | Hepatitis de carácter principalmente colestático (véase el apartado Advertencias y precauciones especiales de uso)*. |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | |
| <i>Frecuentes:</i> | Erupción*, hiperhidrosis. |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Coloraciones anormales, aparte de la cromaturia (p. ej., de la piel, las uñas, el pelo o el sudor)*. |
| <i>Raras:</i> | Angioedema. |
| <i>Frecuencia desconocida:</i> | Urticaria*. |
| Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo | |
| <i>Muy frecuentes:</i> | Dolor muscular, osteomuscular y del tejido conectivo*. |
| <i>Frecuentes:</i> | Espasmos musculares, artralgias. |
| <i>Frecuencia desconocida:</i> | Rabdomiólisis*. |
| Trastornos renales y urinarios | |
| <i>Muy frecuentes:</i> | Cromaturia*. |



6356

| | |
|--|---|
| <i>Frecuentes:</i> | Infección de vías urinarias. |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Retención urinaria. |
| Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración | |
| <i>Frecuentes:</i> | Dolor torácico, edema periférico, caídas, alteración de la marcha, astenia, fatiga. |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Malestar. |

*Reacciones adversas que son atribuibles principalmente a entacapone o son más frecuentes (con una diferencia de frecuencia de al menos un punto porcentual según los datos del ensayo clínico) con este fármaco que cuando se administra solo la asociación de levodopa / inhibidor de la DDC. (ver "c. Descripción de algunas reacciones adversas").

**Las tasas de incidencia de infarto de miocardio y de otros episodios de cardiopatía isquémica (0,43% y 1,54%, respectivamente) se han calculado a partir del análisis de 13 estudios con doble enmascaramiento en los que participaron 2082 pacientes con fluctuaciones motoras por esfumación de la respuesta que recibían entacapone.

c. Descripción de algunas reacciones adversas

Las reacciones adversas que son atribuibles principalmente a entacapone o son más frecuentes con este fármaco que cuando se administra solo la asociación de levodopa / inhibidor de la DDC se indican con un asterisco en la tabla 1. Algunas de estas reacciones adversas guardan relación con el aumento de la actividad dopaminérgica (p. ej., las discinesias, las náuseas y los vómitos) y se producen sobre todo al comienzo del tratamiento. Con la reducción de la dosis de levodopa disminuyen la intensidad y la frecuencia de estas reacciones dopaminérgicas. Se conocen pocas reacciones adversas que puedan atribuirse directamente al principio activo entacapone, entre ellas la diarrea y la cromaturia marrón-rojiza. En algunos casos, entacapone también provoca otras coloraciones anormales, por ejemplo, de la piel, las uñas, el pelo o el sudor. Otras reacciones adversas de la tabla 1 llevan un asterisco porque aparecían con más frecuencia (con una diferencia de al menos un punto porcentual) en los datos del ensayo clínico cuando se administraba entacapone que cuando solo se administraba la asociación de levodopa / inhibidor de la DDC o en las notificaciones individuales de reacciones adversas recibidas tras la comercialización de la entacapone.

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

Se ha notificado que los pacientes con enfermedad de Parkinson que reciben agonistas de la dopamina y otros tratamientos dopaminérgicos como Stalevo[®], sobre todo si es en dosis altas, muestran signos de ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad y otras conductas impulsivas o compulsivas que en general desaparecen al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Entacapone asociado a levodopa se ha relacionado con casos aislados de somnolencia diurna excesiva y de accesos súbitos de sueño.

SOBREDOSIFICACION

Los datos de post-comercialización 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

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gle. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521



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.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a nadie ni lo use por cualquier otra enfermedad.

Si alguno de los efectos adversos afecta severamente, o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto

- 1 ¿Qué es Stalevo® y para qué se utiliza?
- 2 Antes de tomar Stalevo®
- 3 Cómo tomar Stalevo®
- 4 Posibles efectos adversos

1 ¿Qué es Stalevo® es y para qué se utiliza?

Stalevo® contiene tres principios activos en un comprimido recubierto. Cada comprimido contiene levodopa, que se utiliza para tratar la enfermedad de Parkinson. Las otras dos sustancias activas: carbidopa y entacapone, mejoran los efectos antiparkinsonianos de levodopa.

Su médico le ha recetado Stalevo® para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson es un trastorno del sistema nervioso. Es causada por una falta de dopamina, una sustancia natural que se produce en el cerebro. Dopamina transmite mensajes en la parte del cerebro que controla el movimiento muscular. Cuando la dopamina se produce en baja cantidades, aparecen problemas en el movimiento.

Levodopa actúa aumentando el nivel de dopamina en el cerebro.

Stalevo® ayuda a aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson, como temblor de las extremidades, rigidez y lentitud de movimiento, lo que hace difícil realizar las actividades diarias normales.

También se pueden administrar otros medicamentos para ayudar a tratar esta condición.

-15-



Consulte a su médico si usted tiene alguna pregunta acerca de cómo funciona este medicamento o por qué este medicamento le ha sido recetado.

2 Antes de tomar Stalevo®

No tome Stalevo®:

- Si es alérgico (hipersensible) a levodopa, carbidopa o entacapone o a cualquiera de los demás componentes de Stalevo®.
- Si usted tiene una insuficiencia hepática grave.
- Si usted tiene glaucoma de ángulo estrecho (un trastorno ocular).
- Si usted tiene un tumor de la glándula suprarrenal (conocido como feocromocitoma, esto puede aumentar el riesgo de presión arterial alta).
- Si está tomando ciertos medicamentos para tratar la depresión (selectivo de la MAO-A más inhibidores de la MAO-B, o no selectivos inhibidores de la MAO).
- Si ha tenido alguna vez el síndrome neuroléptico maligno (SNM, lo que es una reacción rara a los medicamentos utilizados para tratar trastornos mentales graves).
- Si ha tenido alguna vez rabdomiólisis no traumática (un trastorno muscular raro). Si alguna de estas situaciones, hable con su médico antes de tomar Stalevo®.

Tenga especial cuidado con Stalevo®

- Si alguna vez ha tenido un ataque al corazón, asma o cualquier otra enfermedad de los vasos sanguíneos del corazón o los pulmones.
- Si usted tiene un problema hepático.
- Si usted tiene un problema renal grave.
- Si alguna vez ha tenido enfermedades del riñón, del hígado o de la hormona relacionada.
- Si usted ha tenido alguna enfermedad inflamatoria intestinal.
- Si alguna vez ha tenido úlceras estomacales.
- Si alguna vez ha tenido convulsiones.
- Si ha sufrido alguna vez algún tipo de trastorno mental grave.
- Si se siente deprimido, tiene pensamientos de suicidio o nota alteraciones inusuales en su comportamiento.
- Si tiene glaucoma crónico de ángulo abierto. Su dosis puede ser ajustada y la presión en los ojos puede necesitar ser monitoreada.
- Si usted está tomando otros medicamentos que pueden causar presión arterial baja. Usted debe ser consciente de que Stalevo® puede empeorar estas reacciones.
- Si los movimientos no controlados empieza o empeora después de empezar a tomar Stalevo®, su médico puede necesitar cambiar la dosis de sus medicamentos antiparkinsonianos.
- Si usted ha sido informado por su médico que tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Si cualquiera de estas situaciones, consulte a su médico.

- Si usted encuentra el sueño repentino, o si se siente muy somnoliento (véase también la sección "Conducción y uso de máquinas").

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Gte. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico = M.N. 11521



- Si los músculos se ponen muy rígidos o con violencia, o si usted sufre de temblores, agitación, confusión, fiebre, pulso rápido o grandes fluctuaciones de la presión arterial (signos de síndrome neuroléptico maligno, SNM).
- Si tiene diarrea, su médico le puede dar seguimiento a su peso con el fin de evitar la posible pérdida excesiva de peso.
- Si sufre anorexia progresiva, astenia (debilidad, agotamiento) y pérdida de peso en un período relativamente corto de tiempo, consulte a su médico. Él/ella puede decidir llevar a cabo una evaluación médica general incluyendo la función hepática.

Si cualquiera de esto ocurre, informe a su médico inmediatamente.

Si usted va a tener una cirugía con anestesia general, informar al médico de que está tomando Stalevo®.

Si usted siente la necesidad de dejar de usar Stalevo®, por favor consulte a su médico. Puede ser necesario reducir la dosis de Stalevo® poco a poco, y hacer cambios en sus otros medicamentos antiparkinsonianos, con el fin de prevenir los efectos secundarios y mantener los síntomas de Parkinson se agrave.

Las personas mayores

Si usted tiene más de 65 años, puede tomar Stalevo® sin ajustar la dosis.

Niños y adolescentes

El uso de Stalevo® no se ha establecido en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, por lo tanto no puede ser recomendado.

Las mujeres embarazadas

Si está embarazada o cree que puede estar embarazada, no tome Stalevo® antes de consultar a su médico. Stalevo® no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Su médico discutirá con usted el riesgo potencial de tomar Stalevo® durante el embarazo.

Las madres que amamantan

Si usted está amamantando, infórmele a su médico. Usted no debe amamantar mientras está en tratamiento con Stalevo.

Conducción y uso de máquinas

Stalevo® puede bajar la presión arterial, lo que puede hacerle sentir mareado o con vértigo. Por lo tanto, tenga especial cuidado al conducir o al manejar herramientas o máquinas.

Si se siente muy somnoliento, o si a veces te encuentras sueño repentino, no debe conducir o hacer cualquier otra cosa que demande se mantenga alerta (utilice herramientas o máquinas). Consulte a su médico para pedirle consejo. De lo contrario, puede poner usted mismo ya otros en riesgo de sufrir lesiones graves o la muerte.

Uso de otros medicamentos

Dígale a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso alguno para reducir la presión sanguínea, medicamentos sin receta o productos fitoterápicos.

ORIGINAL



Stalevo[®] puede aumentar los efectos y efectos secundarios de algunos antidepresivos y algunos otros medicamentos. Estos incluyen inhibidores de la MAO-A (por ejemplo, moclobemida), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina) y la recaptación de noradrenalina (por ejemplo, desipramina, maprotilina y venlafaxina), así como paroxetina, rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa y apomorfina.

Tenga cuidado con los efectos adicionales si usted toma estos medicamentos durante el tratamiento con Stalevo[®].

Los efectos de Stalevo[®] puede ser debilitada por ciertos medicamentos. Incluye medicamentos:

- se utiliza para tratar trastornos mentales (antagonistas de la dopamina),
- se usa para tratar las náuseas y los vómitos (antagonistas de la dopamina),
- se utiliza para prevenir las convulsiones (fenitoína),
- se utiliza para relajar los músculos (papaverina).

Dígale a su médico si está tomando estos medicamentos, o si nota que Stalevo[®] no funciona tan bien cuando se los toma.

Stalevo[®] puede hacer más difícil para la digestión del hierro. Por lo tanto, no tome Stalevo[®] y los suplementos de hierro al mismo tiempo. Si toma alguno de ellos, debe esperar por lo menos 2 a 3 horas antes de tomar el otro.

3 Cómo tomar Stalevo[®]

Siempre tome Stalevo[®] exactamente como su médico le haya indicado hacerlo. Usted debe consultar con su médico o farmacéutico si tiene dudas.

¿Cuánto hay que tomar

Cada comprimido de Stalevo[®] contiene una dosis completa de levodopa, carbidopa y entacapone. Cada vez que tome Stalevo[®], tome solamente un comprimido. El comprimido no está diseñado para ser dividido o partido en pedazos más pequeños. Su médico le dirá exactamente cuántos comprimidos de Stalevo[®] que tomar cada día. Dependiendo de cómo responda al tratamiento, su médico puede sugerir una dosis más alta o más baja.

Stalevo[®] 50/12,5/200 mg, 75/18,75/200, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg y 150/37,5/200: No tome más de 10 comprimidos al día.

Stalevo[®] 200/50/200 mg: No tome más de 7 comprimidos al día.

Consulte con su médico o farmacéutico si cree que el efecto de Stalevo[®] es demasiado fuerte o débil, o si detecta posibles efectos secundarios.

¿Cuándo y cómo tomar Stalevo[®]?

Siga estrictamente las instrucciones de su médico sobre cuándo y cómo utilizar Stalevo[®], otros medicamentos de levodopa y otros medicamentos antiparkinsonianos. Consulte con su médico o farmacéutico si no está seguro acerca de estas instrucciones o el texto impreso en el envase.

Tomando Stalevo[®] con los alimentos y bebidas.

Stalevo[®] puede tomarse con o sin alimentos.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521



Para algunos pacientes, Stalevo[®] puede no ser bien absorbido si se toma inmediatamente después de comer alimentos ricos en proteínas (carnes, pescados, lácteos, cereales y nueces). Consulte a su médico si cree que esto aplica a usted.

No tome Stalevo[®] y los suplementos de hierro al mismo tiempo. Si toma alguno de ellos, debe esperar por lo menos 2 a 3 horas antes de tomar el otro.

Si se olvida de tomar Stalevo[®]

Si hay más de una hora hasta la próxima dosis: tomar un comprimido en el momento, y el siguiente comprimido a la hora habitual.

Si hay menos de una hora hasta la próxima dosis: tomar un comprimido en el momento, esperar una hora, luego tomar otro comprimido. Después de que vuelva a su horario normal.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Siempre deje al menos una hora entre comprimidos de Stalevo[®], para evitar los posibles efectos secundarios.

Si no está seguro acerca de qué hacer, consulte a su médico.

Si toma más Stalevo[®] del que debiera

Si accidentalmente ha tomado más comprimidos de Stalevo[®], consulte con su médico inmediatamente. Es posible que requiera atención médica.

Suspender el tratamiento con Stalevo[®].

No deje de tomar Stalevo[®] a menos que su médico se lo indique. En ese caso, su médico puede tener que volver a ajustar la dosis de los otros medicamentos antiparkinsonianos, especialmente levodopa, para alcanzar el suficiente control de sus síntomas. La interrupción brusca del Stalevo[®] y otros medicamentos antiparkinsonianos pueden dar lugar a efectos secundarios no deseados, como la rigidez muscular severa, fiebre alta y alteración de la conciencia.

4 Posibles efectos adversos

Los pacientes que toman Stalevo[®] pueden experimentar efectos secundarios. Si usted experimenta alguno de estos efectos secundarios, consulte a su médico tan pronto como sea posible. Muchos de los efectos secundarios pueden ser aliviados mediante el ajuste de la dosis.

Si durante el tratamiento con Stalevo[®] experimenta los siguientes síntomas, llame a su médico de inmediato:

- Sus músculos se ponen muy rígidos o contracciones violentas, temblores, agitación, confusión, fiebre, pulso rápido o grandes fluctuaciones de la presión arterial. Estos pueden ser síntomas de síndrome neuroléptico maligno (SNM, una rara reacción severa a los medicamentos utilizados para tratar los trastornos del sistema nervioso central) o de rabdomiolisis (una rara enfermedad muscular grave).
- Reacción alérgica, los síntomas pueden incluir ronchas (urticaria), prurito, erupción cutánea, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta. Esto puede causar dificultades para respirar o tragar.

Si se observa cualquier otra posible reacción no descrita en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10)

ORIGINAL



6356

- Movimientos incontrolables (disquinesia).
- Sensación de mareo (náuseas).
- Inofensivo rojizo-marrón de la orina.
- Dolor muscular.
- Diarrea.

Frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100)

- Arteria del corazón o de eventos de enfermedad que no sea un ataque al corazón (por ejemplo, dolor en el pecho), frecuencia cardiaca irregular o ritmo.
- Sensación de mareo o desmayos debido a la presión arterial baja, presión arterial alta.
- Empeoramiento de los síntomas de Parkinson.
- Mareos, somnolencia.
- Vómitos, dolor abdominal y malestar, ardor de estómago, sequedad de boca, estreñimiento.
- Incapacidad para dormir, alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas, cambios mentales, incluyendo problemas con la memoria o el pensamiento, la ansiedad y la depresión (posiblemente con pensamientos de suicidio), cansancio, dolor de pecho.
- Caídas más frecuentes, caminar deterioro, pérdida de fuerza y energía.
- Falta de aliento.
- Aumento de la sudoración, erupciones cutáneas.
- Calambres musculares, contracciones musculares involuntarias, hinchazón de las piernas.
- Visión borrosa.
- Anemia, disminución del apetito, disminución de peso.
- Dolor de cabeza, dolor de las articulaciones.
- Infección del tracto urinario.

Poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1000)

- Ataque al corazón.
- Sangrado en el intestino.
- Pruebas anormales de la función hepática, síntomas psicóticos, sensación de agitado.
- Inflamación del colon (colitis).
- La piel, las uñas, el cabello y decoloración de sudor.
- Cambios en el recuento de células sanguíneas que puede resultar en hemorragia.
- Dificultades para tragar.
- Incapacidad para orinar.
- Sensación general de malestar.

Algunos efectos secundarios pueden ser raros o muy raros

- Convulsiones.

Otro

Noartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gle. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521

ORIGINAL



Las frecuencias exactas de estos efectos secundarios no se conocen, pero se basan en los informes recibidos desde que el producto ha estado en el mercado:

6356

- Hepatitis (inflamación del hígado).
- Picazón.
- Somnolencia diurna excesiva, episodios de sueño repentino.
- Los cambios de comportamiento tales como instar al juego (ludopatía) o aumento del deseo sexual insta (aumento de la libido e hipersexualidad).

Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave, informe a su médico, enfermera o farmacéutico.

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 - C1429DUC - Buenos Aires - Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Ultima revisión: CDS del 31/05/2012.-

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521