

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan 50 mg/12,5 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan 75 mg/18,75 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan 100 mg/25 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan 125 mg/31,25 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan 150 mg/37,5 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan 200 mg/50 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de levodopa, 12,5 mg de carbidopa anhidra (como 13,5 mg de carbidopa monohidrato) y 200 mg de entacapona.
Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de levodopa, 18,75 mg de carbidopa anhidra (como 20,24 mg de carbidopa monohidrato) y 200 mg de entacapona.
Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de levodopa, 25 mg de carbidopa anhidra (como 27 mg de carbidopa monohidrato) y 200 mg de entacapona.
Cada comprimido recubierto con película contiene 125 mg de levodopa, 31,25 mg de carbidopa anhidra (como 33,74 mg de carbidopa monohidrato) y 200 mg de entacapona.
Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de levodopa, 37,5 mg de carbidopa anhidra (como 40,48 mg de carbidopa monohidrato) y 200 mg de entacapona.
Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de levodopa, 50 mg de carbidopa anhidra (como 54 mg de carbidopa monohidrato) y 200 mg de entacapona.

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de levodopa 50 mg/carbidopa anhidra 12,5 mg/entacapona 200 mg contiene 112 mg de lactosa.
Cada comprimido recubierto con película de levodopa 75 mg/carbidopa anhidra 18,75 mg/entacapona 200 mg contiene 124 mg de lactosa.
Cada comprimido recubierto con película de levodopa 100 mg/carbidopa anhidra 25 mg/entacapona 200 mg contiene 139 mg de lactosa.
Cada comprimido recubierto con película de levodopa 125 mg/carbidopa anhidra 31,25 mg/entacapona 200 mg contiene 152 mg de lactosa.
Cada comprimido recubierto con película de levodopa 150 mg/carbidopa anhidra 37,5 mg/entacapona 200 mg contiene 166 mg de lactosa.
Cada comprimido recubierto con película de levodopa 200 mg/carbidopa anhidra 50 mg/entacapona 200 mg contiene 194 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Levodopa 50 mg/carbidopa anhidra 12,5 mg/entacapona 200 mg: Comprimidos recubiertos con película, de color rojo parduzco, redondos, biconvexos, marcados con "50" en una cara y lisos en la otra. Diámetro: 11,1 mm

Levodopa 75 mg/carbidopa anhidra 18,75 mg/entacapona 200 mg: Comprimidos recubiertos con película, de color rojo parduzco claro, ovalados, biconvexos, marcados con "75" en una cara y lisos en la otra. Tamaño: 14,1 mm x 8,2 mm

Levodopa 100 mg/carbidopa anhidra 25 mg/entacapona 200 mg: Comprimidos recubiertos con película, de color rojo parduzco, ovalados, biconvexos, marcados con "100" en una cara y lisos en la otra. Tamaño: 16,6 mm x 7,8 mm

Levodopa 125 mg/carbidopa anhidra 31,25 mg/entacapona 200 mg: Comprimidos recubiertos con película, de color rojo parduzco claro, ovalados, biconvexos, marcados con "125" en una cara y lisos en la otra. Tamaño: 14,3 mm x 9,4 mm

Levodopa 150 mg/carbidopa 37,5 mg/entacapona 200 mg: Comprimidos recubiertos con película, de color rojo parduzco, ovalados, biconvexos, marcados con "150" en una cara y lisos en la otra. Tamaño: 14,6 mm x 9,7 mm

Levodopa 200 mg/carbidopa 50 mg/entacapona 200 mg: Comprimidos recubiertos con película, de color rojo parduzco oscuro, ovalados, biconvexos, marcados con "200" en una cara y lisos en la otra. Tamaño: 17,3 mm x 8,1 mm

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras de final de dosis no estabilizados con el tratamiento con levodopa/inhibidor de la dopa descarboxilasa (DDC).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis diaria óptima debe determinarse mediante ajuste cuidadoso de levodopa en cada paciente. Es aconsejable optimizar la dosis diaria usando una de las siete combinaciones de dosis disponibles en comprimidos (50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg, 175 mg/43,75 mg/200 mg o 200 mg/50 mg/200 mg de levodopa/carbidopa/entacapona).

Se debe indicar a los pacientes que solo tienen que tomar un comprimido de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan por administración. Los pacientes que reciban menos de 70-100 mg de carbidopa al día tienen más probabilidades de experimentar náuseas y vómitos.

Aunque la experiencia con dosis diarias totales de carbidopa superiores a 200 mg es limitada, la dosis máxima recomendada de entacapona es de 2.000 mg al día, por lo que la dosis máxima es de 10 comprimidos al día en el caso de las dosis de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan de 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg y 150 mg/37,5 mg/200 mg. Diez comprimidos de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan de 150 mg/37,5 mg/200 mg equivalen a 375 mg de carbidopa al día. Según esta dosis diaria de carbidopa, la dosis diaria máxima recomendada de 175 mg/43,75 mg/200 mg es de 8 comprimidos al día y la de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan 200 mg/50 mg/200 mg es de 7 comprimidos al día.

En general, Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan tiene que utilizarse en pacientes que ya reciban tratamiento con dosis correspondientes de levodopa/inhibidor de la DDC de liberación normal y entacapona.

Procedimiento para cambiar a Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan a los pacientes que toman preparados de levodopa/inhibidor de la DDC (carbidopa o benserazida) y comprimidos de entacapona

a. Los pacientes tratados actualmente con entacapona y levodopa/carbidopa de liberación normal en dosis iguales a las de alguno de los comprimidos de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan pueden pasarse directamente a tomar los comprimidos de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan correspondientes. Por ejemplo, un paciente que toma un comprimido de 50 mg/12,5 mg de levodopa/carbidopa con un comprimido de 200 mg de entacapona cuatro veces al día puede tomar un comprimido de 50 mg/12,5 mg/200 mg de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan cuatro veces al día en lugar de las dosis habituales de levodopa/carbidopa y entacapona.

b. Cuando se inicie el tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan en pacientes tratados actualmente con entacapona y levodopa/carbidopa en dosis distintas a las de los comprimidos de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan de 50 mg/12,5 mg/200 mg (o 75 mg/18,75 mg/200 mg, o 100 mg/25 mg/200 mg, o 125 mg/31,25 mg/200 mg, o 150 mg/37,5 mg/200 mg, o 175 mg/43,75 mg/200 mg o 200 mg/50 mg/200 mg), se ajustará cuidadosamente la dosis de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan para lograr una respuesta clínica óptima. Al principio, la dosis de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan debe ser lo más parecida posible a la dosis diaria total de levodopa utilizada actualmente.

c. Cuando se inicie el tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan en pacientes tratados actualmente con entacapona y levodopa/benserazida en una formulación de liberación normal, se debe suspender la administración de levodopa/benserazida en la noche anterior y empezar a administrar Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan a la mañana siguiente. La dosis inicial de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan debe contener la misma cantidad de levodopa o un poco más (5-10 %).

Procedimiento para cambiar a Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan a los pacientes no tratados actualmente con entacapona

En algunos pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras del final de dosis no estabilizados con el tratamiento con levodopa/inhibidor de la DDC de liberación normal que reciben, se puede considerar la instauración de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan en dosis correspondientes a las del tratamiento actual. Sin embargo, no se recomienda pasar directamente de la combinación levodopa/inhibidor de la DDC a Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan en pacientes con discinesias o cuya dosis diaria de levodopa sea superior a 800 mg. En tales pacientes se aconseja introducir el tratamiento con entacapona por separado (comprimidos de entacapona) y

ajustar la dosis de levodopa, si es necesario, antes de cambiar a Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan.

Entacapona potencia los efectos de levodopa. Por ello, puede ser necesario, sobre todo en pacientes con discinesia, reducir la dosis de levodopa en un 10-30 % en los primeros días - semanas tras el inicio del tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan. Puede reducirse la dosis diaria de levodopa ampliando los intervalos posológicos, reduciendo la cantidad de levodopa por dosis o de ambas formas, en función del estado clínico del paciente.

Ajuste de la dosis durante el tratamiento

Si se necesita más levodopa, debe considerarse la posibilidad de aumentar la frecuencia de la dosis y/o utilizar otra concentración de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan, siempre dentro de las recomendaciones posológicas.

Si se necesita menos levodopa, debe reducirse la dosis diaria total de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan disminuyendo la frecuencia de administración mediante la ampliación del intervalo entre las dosis o la reducción de la concentración de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan en una administración.

Si se emplean otros productos con levodopa a la vez que el comprimido de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan, se deben tener en cuenta las recomendaciones sobre la dosis máxima.

Suspensión del tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan: Si se suspende el tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan y el paciente pasa a recibir levodopa/inhibidor de la DDC sin entacapona, es necesario ajustar la dosis de los otros tratamientos contra el Parkinson, especialmente levodopa, para lograr un nivel suficiente de control de los síntomas parkinsonianos.

Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan en menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática: Se aconseja administrar Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Puede ser necesario reducir la dosis (ver sección 5.2.).

Ver sección 4.3 para más información sobre la insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal: La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética de entacapona. No existen estudios concretos sobre la farmacocinética de levodopa y carbidopa en pacientes con insuficiencia renal, por lo que el tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan debe administrarse con precaución a pacientes con deterioro renal grave, incluidos los sometidos a diálisis (ver sección 5.2.).

Forma de administración

Los comprimidos se deben tomar por vía oral, con o sin alimentos (ver sección 5.2.). Un comprimido contiene una dosis terapéutica; el comprimido siempre se tomará entero

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática grave.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Feocromocitoma.
- Administración simultánea de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan e inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO-A y MAO-B) no selectivos (p. ej., fenelzina, tranilcipromina).
- Administración simultánea de un inhibidor selectivo de la MAO-A más un inhibidor selectivo de la MAO-B (ver sección 4.5).
- Antecedentes de síndrome neuroléptico maligno (SNM) y/o rabdomiólisis no traumática.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- No se recomienda Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan para el tratamiento de las reacciones extrapiramidales inducidas por fármacos.
- El tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan debe administrarse con precaución a pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedades cardiovasculares o pulmonares graves, asma bronquial, enfermedades renales o endocrinas o antecedentes de úlcera péptica o de convulsiones.
- En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que presenten arritmias nodales auriculares o ventriculares residuales; se debe monitorizar la función cardíaca, con especial atención durante el período de ajuste inicial de la dosis.
- Todos los pacientes tratados con Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan deben ser estrechamente monitorizados para detectar la aparición de alteraciones mentales, depresión con tendencias suicidas y otras conductas antisociales graves. Los pacientes con psicosis pasada o presente deben ser tratados con precaución.
- La administración concomitante de antipsicóticos con propiedades de bloqueo del receptor de dopamina, sobre todo los antagonistas del receptor D2, debe hacerse con precaución, observando atentamente al paciente en busca de pérdida del efecto antiparkinsoniano o empeoramiento de los síntomas parkinsonianos.
- Los pacientes con glaucoma de ángulo abierto crónico pueden recibir tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan con precaución, siempre que la presión intraocular esté bien controlada y se monitoricen estrechamente los cambios de esta.
- Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan puede inducir hipotensión ortostática. Por lo tanto, levodopa/carbidopa/entacapona debe administrarse con precaución a pacientes que estén tomando otros medicamentos que puedan causar hipotensión ortostática.
- Entacapona en combinación con levodopa se ha asociado a somnolencia y a episodios de inicio brusco del sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson, por lo que deberá tenerse cuidado al conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.7).
- En los ensayos clínicos, las reacciones adversas dopaminérgicas, como la discinesia, fueron más frecuentes en pacientes tratados con entacapona y agonistas de la dopamina (como bromocriptina), selegilina o amantadina que en los que recibían placebo con esta combinación. Puede ser necesario ajustar las dosis de otros antiparkinsonianos cuando se instaure el tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan en un paciente no tratado con entacapona.
- 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 en suero. 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 en suero. No se han notificado casos de SNM ni de rabdomiólisis en asociación con el tratamiento con entacapona en ensayos controlados en los que se suspendió bruscamente su administración. Desde la introducción de entacapona en el mercado se han notificado casos aislados de SNM, especialmente tras la reducción brusca o la suspensión de entacapona y de otros medicamentos dopaminérgicos concomitantes. Si se considera necesaria, la sustitución de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan por un tratamiento con levodopa/inhibidor de la DDC sin entacapona u otro tratamiento dopaminérgico debe hacerse despacio, y puede ser necesario aumentar la dosis de levodopa.

- Si se necesita anestesia general, puede continuarse el tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan siempre que el paciente pueda ingerir líquidos y medicamentos. Si es necesario interrumpir temporalmente el tratamiento, podrá reanudarse Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan en la misma dosis que antes, en cuanto puedan tomarse medicamentos por vía oral.
- Durante el tratamiento prolongado con Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan se recomienda realizar evaluaciones periódicas de las funciones hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal.
- En pacientes que experimenten diarrea se recomienda un control periódico del peso para evitar una posible excesiva pérdida del mismo. La diarrea prolongada o persistente que aparece durante el uso de entacapona puede ser un signo de colitis. En caso de diarrea prolongada o persistente, debe interrumpirse el tratamiento y considerarse un tratamiento médico adecuado y las exploraciones complementarias necesarias.
- Se debe monitorizar regularmente a los pacientes para detectar la aparición de trastornos del control de los impulsos. Tanto los pacientes como los cuidadores deben saber que los síntomas conductuales de los trastornos del control de impulsos incluidos la ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compras o gastos compulsivos, comer de forma excesiva y compulsiva, pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos que contengan levodopa, incluyendo Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan. Si se manifiestan dichos síntomas, debe reevaluarse el tratamiento.
- En 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.
- Levodopa/Carbidopa pueden causar resultados falsos positivos cuando se emplea una tira reactiva para la determinación de cuerpos cetónicos en orina y esta reacción no se altera hirviendo la muestra de orina. El uso de métodos de la glucosa oxidasa puede dar resultados falsos negativos en la determinación de la glucosuria.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Población pediátrica

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Otros medicamentos antiparkinsonianos: No se han observado hasta la fecha interacciones que impidan el uso simultáneo de los medicamentos antiparkinsonianos habituales con levodopa/carbidopa/entacapona. Entacapona en dosis elevadas puede afectar a la absorción de carbidopa. No obstante, no se ha observado interacción con carbidopa en el régimen terapéutico recomendado (200 mg de entacapona hasta 10 veces al día). Se han investigado las interacciones entre entacapona y selegilina en estudios con dosis reiteradas en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con levodopa/inhibidor de la DDC y no se han observado interacciones. Si se emplea con levodopa/carbidopa/entacapona, la dosis diaria de selegilina no debe superar los 10 mg.

Hay que tener precaución cuando se administren a la vez que levodopa los siguientes principios activos:

Antihipertensivos: Puede producirse hipotensión postural sintomática cuando se añade levodopa al tratamiento de pacientes que ya reciben antihipertensivos. Puede ser necesario ajustar la dosis del antihipertensivo.

Antidepresivos: Se han notificado esporádicamente reacciones de hipertensión y discinesia con el uso simultáneo de antidepresivos tricíclicos y levodopa/carbidopa. Se han investigado las interacciones entre entacapona e imipramina y entre entacapona y moclobemida en estudios con dosis únicas realizados en voluntarios sanos. No se observaron interacciones farmacodinámicas. Un número considerable de pacientes con enfermedad de Parkinson han recibido tratamiento con la combinación de levodopa, carbidopa y entacapona con varios principios activos como inhibidores de la MAO-A, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de noradrenalina como desipramina, maprotilina y venlafaxina y medicamentos metabolizados por la COMT (p. ej., compuestos con estructura catecol, paroxetina). No se han observado interacciones farmacodinámicas. Sin embargo, hay que tener precaución al utilizar estos medicamentos de modo concomitante con levodopa/carbidopa/entacapona (ver secciones 4.3 y 4.4).

Otros principios activos: Los antagonistas del receptor de dopamina (p. ej., algunos antipsicóticos y antieméticos), fenitoína y papaverina pueden reducir el efecto terapéutico de levodopa. Los pacientes tratados con estos medicamentos y levodopa/carbidopa/entacapona deben ser vigilados atentamente por si se pierde la respuesta terapéutica.

Debido a la afinidad de entacapona por la enzima 2C9 del citocromo P450 *in vitro* (ver sección 5.2), levodopa/carbidopa/entacapona puede interferir en los principios activos cuyo metabolismo depende de esta isoenzima, como S-warfarina. No obstante, en un estudio de interacciones en voluntarios sanos, entacapona no modificó la concentración plasmática de S-warfarina, mientras que el AUC de R-warfarina aumentó un 18 % por término medio [IC₉₀ 11-26 %]. Los valores del CIN aumentaron un 13 % por término medio [IC₉₀ 6-19 %]. Por consiguiente se recomienda controlar el CIN cuando se inicie tratamiento con levodopa/carbidopa/entacapona en pacientes que estén recibiendo warfarina.

Otras formas de interacción: Dado que levodopa compite con determinados aminoácidos, la absorción de levodopa/carbidopa/entacapona puede verse alterada en pacientes que reciben dietas ricas en proteínas.

Levodopa y entacapona pueden formar quelatos con el hierro en el aparato digestivo. Por lo tanto, levodopa/carbidopa/entacapona y los preparados de hierro deben tomarse con 2-3 horas de diferencia como mínimo (ver sección 4.8).

Datos in vitro: Entacapona se une al punto de unión II de la albúmina humana, al que también se unen otros medicamentos como diazepam e ibuprofeno. Según los estudios *in vitro*, no se espera un desplazamiento significativo a las concentraciones terapéuticas de estos medicamentos. En consecuencia, no existen por el momento indicios de tales interacciones.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de la combinación de levodopa/carbidopa/entacapona en mujeres embarazadas. En estudios realizados con animales se ha demostrado la toxicidad para la reproducción de cada uno de los compuestos (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan no debe utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios para la madre superen a los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

Levodopa se excreta en la leche materna. Hay pruebas de que la lactancia se suprime durante el tratamiento con levodopa. Carbidopa y entacapona se excretaban en la leche materna en animales, pero se desconoce si esto ocurre en seres humanos. Se desconoce la seguridad de levodopa, carbidopa o entacapona en lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan.

Fertilidad

No se observaron reacciones adversas sobre la fertilidad en estudios preclínicos con entacapona, carbidopa o levodopa administradas en monoterapia. No se han realizado estudios de fertilidad en animales con la combinación de entacapona, levodopa y carbidopa.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de levodopa/carbidopa/entacapona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. La administración conjunta de levodopa, carbidopa y entacapona puede causar mareos y ortostatismo sintomático. Por consiguiente, hay que tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

Los pacientes en tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño, serán advertidos de que no pueden conducir vehículos o realizar actividades en las que una disminución del estado de alerta pudiera ponerlos, a ellos o a otros, en riesgo de daño grave o muerte (p.ej. utilización de máquinas), hasta que tales episodios y/o la somnolencia dejen de producirse (ver sección 4.4).

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a levodopa/carbidopa/entacapona notificadas con mayor frecuencia son: discinesia, que afecta aproximadamente al 19 % de los pacientes; síntomas digestivos, como náuseas y diarrea, que afectan al 15 % y al 12 % de los pacientes, respectivamente; dolores en los tejidos muscular, musculoesquelético y conectivo, que afectan aproximadamente al 12 % de los pacientes; y coloración marrón rojiza inocua de la orina (cromaturia) que afectan aproximadamente al 10 % de los pacientes. Se han observado acontecimientos graves de hemorragia digestiva (poco frecuente) y angioedema (raro) en ensayos clínicos de levodopa/carbidopa/entacapona o entacapona en combinación con levodopa/inhibidor de la DDC. Durante el tratamiento con levodopa/carbidopa/entacapona puede producirse hepatitis grave con manifestaciones principalmente colestáticas, rabdomiólisis y síndrome neuroléptico maligno, aunque no se ha identificado ningún caso a partir de los datos de los ensayos clínicos.

b. Lista tabulada de las reacciones adversas

Las reacciones adversas que figuran a continuación en la Tabla 1 se han recogido de los datos acumulados de once ensayos clínicos doble ciego en los que han intervenido 3.230 pacientes (1.810 tratados con levodopa/carbidopa/entacapona o entacapona combinada con levodopa/inhibidor de la DDC y 1.420 tratados con placebo combinado con levodopa/inhibidor de la DDC o cabergolina combinada con levodopa/inhibidor de la DDC) y de los datos de farmacovigilancia obtenidos tras la comercialización de entacapona para el uso combinado de entacapona con levodopa/inhibidor de la DDC.

Las reacciones adversas se ordenan por grupos de frecuencia descendente con arreglo a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia
Poco frecuentes: Trombocitopenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Pérdida de peso*, disminución del apetito*

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, alucinaciones, confusión*, sueños anómalos*, ansiedad, insomnio
Poco frecuentes: Psicosis, agitación*
Frecuencia no conocida: Comportamiento suicida

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Discinesia*
Frecuentes: Agravamiento del parkinsonismo (p. ej., bradicinesia)*, temblor, fenómeno "on and off", distonía, deterioro mental (p. ej., deterioro de la memoria, demencia), somnolencia, mareos*, cefalea

Frecuencia no conocida: Síndrome maligno por neurolepticos*

Trastornos oculares

Frecuentes: Visión borrosa

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Episodios cardíacos isquémicos distintos del infarto de miocardio (p. ej., angina de pecho)**; ritmo cardíaco irregular

Poco frecuentes: Infarto de miocardio**

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión ortostática, hipertensión

Poco frecuentes: Hemorragia digestiva

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea*, náuseas*

Frecuentes: Estreñimiento*, vómitos*, dispepsia, dolor y malestar abdominal*, sequedad de boca*

Poco frecuentes: Colitis*, disfagia

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Anomalías de las pruebas de función hepática*

Frecuencia no conocida: Hepatitis con manifestaciones principalmente colestáticas (ver sección 4.4)*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Exantema*, hiperhidrosis

Poco frecuentes: Cambios de color distintos de los de la orina (p. ej., piel, uñas, cabello, sudor)*

Raras: Angioedema

Frecuencia no conocida: Urticaria*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor muscular, musculoesquelético y del tejido conjuntivo*

Frecuentes: Espasmos musculares, artralgia

Frecuencia no conocida: Rabdomiólisis*

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Cromaturia*

Frecuentes: Infección urinaria

Poco frecuentes: Retención urinaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Dolor torácico, edema periférico, caídas, alteraciones de la marcha, astenia, fatiga

Poco frecuentes: Malestar

*Reacciones adversas atribuibles sobre todo a entacapona o más frecuentes (con una diferencia de frecuencia de al menos el 1 % en los datos de ensayos clínicos) con entacapona que con levodopa/inhibidor de la DCC de forma individual.

Ver sección c.

**Las tasas de incidencia de infarto de miocardio y otros episodios cardíacos isquémicos (0,43 % y 1,54 %, respectivamente) proceden de un análisis de 13 estudios doble ciego en los que han participado 2.082 pacientes tratados con entacapona con fluctuaciones motoras al final de la dosis.

c. Descripción de determinadas reacciones adversas

Las reacciones adversas principalmente atribuibles a entacapona o más frecuentes con entacapona que con levodopa/inhibidores de la DCC de forma individual se identifican con un asterisco en la Tabla 1 de la sección 4.8b. Algunas de estas reacciones adversas se relacionan con el aumento de la actividad dopaminérgica (p. ej., discinesia, náuseas y vómitos) y ocurren sobre todo al principio del tratamiento. La reducción de la dosis de levodopa reduce la intensidad y la frecuencia de estas reacciones dopaminérgicas. Se conocen pocas reacciones adversas imputables directamente al principio activo entacapona, como la diarrea o la coloración marrón rojiza de la orina. En algunos casos, entacapona también colorea la piel, las uñas, el cabello y el sudor. Otras reacciones adversas de la Tabla 1 de la sección 4.8b se han señalado con un asterisco porque se han observado con más frecuencia (con una diferencia de frecuencia de al menos el 1 %) en los datos de ensayos clínicos con entacapona que con levodopa/IDCC o por los informes de seguridad de casos individuales recibidos después de la comercialización de entacapona.

En raras ocasiones se han producido convulsiones con levodopa/carbidopa, pero no se ha establecido una relación causal con dicho tratamiento.

Trastornos del control de los impulsos: ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compras o gastos compulsivos, comer de forma excesiva y compulsiva pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos que contengan levodopa incluyendo Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan (ver sección 4.4)

Entacapona en combinación con levodopa se ha asociado con casos aislados de somnolencia diurna excesiva y episodios de inicio repentino del sueño.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano:
<https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Los datos recogidos después de la comercialización incluyen casos aislados de sobredosis con dosis diarias máximas documentadas de levodopa y entacapona de al menos 10.000 mg y 40.000 mg, respectivamente. Los signos y síntomas agudos en estos casos de sobredosis fueron agitación, confusión, coma, bradicardia, taquicardia ventricular, respiración de Cheyne-Stokes, manchas en la piel, la lengua y la conjuntiva y cromaturia. El tratamiento de la sobredosis aguda de levodopa/carbidopa/entacapona es similar al de la sobredosis aguda de levodopa. Sin embargo,

piridoxina no es eficaz para revertir los efectos de levodopa/carbidopa/entacapona. Se aconseja ingresar al paciente y aplicar medidas de apoyo generales, con lavado gástrico inmediato y dosis reiteradas de carbón activado. Esto puede acelerar la eliminación de entacapona, sobre todo al disminuir su absorción/reabsorción en el tubo digestivo. Hay que monitorizar estrechamente la suficiencia de los sistemas respiratorio, circulatorio y renal, y utilizar las medidas de apoyo adecuadas. Debe iniciarse vigilancia del ECG y monitorizar estrechamente al paciente por si presenta arritmias. En caso necesario se administrará el tratamiento antiarrítmico adecuado. Hay que tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya tomado otros principios activos aparte de levodopa/carbidopa/entacapona. Se desconoce el valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antiparkinsonianos, dopa y derivados de la dopa, Código ATC: N04BA03

Según los conocimientos actuales, los síntomas de la enfermedad de Parkinson están relacionados con el agotamiento de la dopamina en el cuerpo estriado. La dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica. Levodopa, el precursor de la dopamina, sí lo hace, y alivia los síntomas de la enfermedad. Puesto que levodopa es metabolizada ampliamente en la periferia, solo una pequeña parte de una dosis determinada alcanza el sistema nervioso central cuando se administra sin inhibidores de las enzimas metabolizadoras.

Carbidopa y benserazida son inhibidores periféricos de la DDC que reducen el metabolismo periférico de levodopa a dopamina, con lo que la cantidad de levodopa disponible en el cerebro es mayor. Cuando se reduce la descarboxilación de levodopa mediante la coadministración de un inhibidor de la DDC, puede utilizarse una dosis menor de levodopa, con lo que disminuye la incidencia de reacciones adversas, como las náuseas.

Con la inhibición de la descarboxilasa por la acción de un inhibidor de la DDC, la catecol-O-metiltransferasa (COMT) se convierte en la principal vía metabólica periférica que cataliza la conversión de levodopa en 3-O-metildopa (3-OMD), un metabolito de levodopa potencialmente nocivo. Entacapona es un inhibidor de la COMT reversible, específico y de acción principalmente periférica, diseñado para la administración simultánea con levodopa. Entacapona retarda el aclaramiento de levodopa de la circulación sanguínea, lo que origina un aumento del área bajo la curva (AUC) en el perfil farmacocinético de levodopa. Como consecuencia, se potencia y prolonga la respuesta clínica a cada dosis de levodopa.

Las pruebas de los efectos terapéuticos de levodopa/carbidopa/entacapona proceden de dos ensayos doble ciego de fase III, en los que 376 pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras del final de la dosis recibieron entacapona o placebo con cada dosis de levodopa/inhibidor de la DDC. Los pacientes anotaron en diarios el tiempo ON al día con y sin entacapona. En el primer ensayo, entacapona aumentó el tiempo ON diario medio en 1 h 20 min (IC_{95%} 45 min, 1h 56 min) con respecto al valor basal. Esto corresponde a un aumento del 8,3 % en la proporción de tiempo ON diario. En correspondencia, la reducción del tiempo OFF diario fue del 24 % en el grupo de entacapona y del 0 % en el de placebo. En el segundo ensayo, la proporción media del tiempo ON diario aumentó en un 4,5 % (IC_{95%} 0,93 %, 7,97 %) con respecto al valor basal. Esto se traduce en un aumento medio de 35 minutos del tiempo ON diario. En

correspondencia, el tiempo OFF diario disminuyó en un 18 % con entacapona y en un 5 % con placebo. Dado que los efectos de los comprimidos de levodopa/carbidopa/entacapona son equivalentes a los del comprimido de 200 mg de entacapona administrado a la vez que los preparados de carbidopa/levodopa de liberación normal comercializados en las dosis correspondientes, estos resultados también pueden aplicarse para describir los efectos de Levodopa/Carbidopa/Entacapona Mylan.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Características generales de los principios activos

Absorción/distribución: Existen variaciones inter- e intraindividuales considerables en la absorción de levodopa, carbidopa y entacapona. Levodopa y entacapona se absorben y eliminan con rapidez. Carbidopa se absorbe y elimina algo más despacio que levodopa. Si se administran por separado sin los otros dos principios activos, la biodisponibilidad de levodopa es del 15-33 %, de carbidopa, del 40-70 % y de entacapona, del 35 %, tras una dosis oral de 200 mg. Las comidas ricas en grandes aminoácidos neutros pueden retrasar y reducir la absorción de levodopa. Los alimentos no afectan significativamente a la absorción de entacapona. El volumen de distribución de levodopa (V_d 0,36-1,6 l/kg) y entacapona (V_{dss} 0,27 l/kg) es moderadamente pequeño; no se dispone de datos de carbidopa al respecto.

La unión de levodopa a proteínas plasmáticas es escasa, alrededor del 10-30 %, carbidopa lo hace en un 36 % aproximadamente, mientras que entacapona se encuentra unida en gran medida (alrededor del 98 %), principalmente a la albúmina sérica. A concentraciones terapéuticas, entacapona no desplaza a otros fármacos con una unión elevada a las proteínas (p. ej. warfarina, ácido salicílico, fenilbutazona o diazepam) ni es desplazada en grado importante por ninguno de estos fármacos a concentraciones terapéuticas o superiores.

Metabolismo o Biotransformación

Biotransformación y eliminación: Levodopa es ampliamente metabolizada a diversos metabolitos: las vías más importantes son la descarboxilación por la dopa descarboxilasa (DDC) y la O-metilación por la catecol-O-metiltransferasa (COMT).

Carbidopa es metabolizada a dos metabolitos principales, que se eliminan en la orina como glucurónidos y compuestos no conjugados. Carbidopa intacta supone el 30 % de la eliminación urinaria total.

Entacapona es metabolizada casi por completo antes de su excreción en la orina (del 10 al 20 %) y en la bilis/heces (del 80 al 90 %). La principal vía metabólica es la glucuronidación de entacapona y su metabolito activo, el isómero *cis*, que supone aproximadamente el 5 % de la cantidad total en plasma.

El aclaramiento total de levodopa está entre 0,55 y 1,38 l/kg/h, y el de entacapona en torno a 0,70 l/kg/h. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de levodopa es de 0,6-1,3 horas, de carbidopa, 2-3 horas y de entacapona, 0,4-0,7 horas, administradas por separado.

Puesto que las semividas de eliminación son cortas, ni levodopa ni entacapona se acumulan con la administración reiterada.

Datos de estudios *in vitro* realizados con preparados de microsomas hepáticos humanos indican que entacapona inhibe la enzima 2C9 del citocromo P450 ($CI_{50} \sim 4 \mu M$). Entacapona mostró escasa o nula inhibición de otros tipos de isoenzimas del P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A y CYP2C19); ver la sección 4.5.

Características en los pacientes

Pacientes de edad avanzada: Cuando se administra sin carbidopa ni entacapona, la absorción de levodopa es mayor y su eliminación es más lenta en pacientes de edad avanzada que en jóvenes. Sin embargo, al combinar carbidopa con levodopa, la absorción de esta es similar en pacientes de edad avanzada y jóvenes, pero el AUC sigue siendo 1,5 veces superior en los pacientes de edad avanzada porque con la edad disminuyen la actividad de la DDC y el aclaramiento. No hay diferencias importantes en el AUC de carbidopa o entacapona entre pacientes más jóvenes (45-64 años) y de edad avanzada (65-75 años).

Sexo: La biodisponibilidad de levodopa es significativamente superior en las mujeres que en los varones. En los estudios farmacocinéticos de levodopa/carbidopa/entacapona, la biodisponibilidad de levodopa es superior en mujeres que en varones, debido principalmente a la diferencia en el peso corporal, mientras que no hay diferencia en función del sexo con carbidopa y entacapona.

Insuficiencia hepática: El metabolismo de entacapona es más lento en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (clases A y B de Child-Pugh), lo que produce un aumento de la concentración plasmática de entacapona en las fases de absorción y eliminación (ver las secciones 4.2 y 4.3). No se han publicado estudios concretos sobre la farmacocinética de carbidopa y levodopa en pacientes con deterioro hepático, pero se aconseja precaución si se administra levodopa/carbidopa/entacapona a pacientes con deterioro hepático leve o moderado.

Insuficiencia renal: La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética de entacapona. No se han publicado estudios concretos sobre la farmacocinética de levodopa y carbidopa en pacientes con deterioro renal. No obstante, en pacientes sometidos a diálisis puede considerarse la posibilidad de ampliar el intervalo de administración de levodopa/carbidopa/entacapona (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos de levodopa, carbidopa y entacapona, evaluados solos o en combinación, no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En estudios de toxicidad con dosis repetidas de entacapona se observó anemia, con toda probabilidad debida a sus propiedades quelantes del hierro. Con respecto a la toxicidad de entacapona para la reproducción, en conejos sometidos a una exposición sistémica dentro de los niveles terapéuticos se observó una reducción del peso fetal y un ligero retraso del desarrollo óseo. Tanto levodopa como las combinaciones de carbidopa y levodopa han producido malformaciones viscerales y esqueléticas en conejos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Croscarmelosa sódica (E468)
Estearato de magnesio (E470b)
Celulosa microcristalina (E460)
Poloxamer 188
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Lactosa monohidrato

Cubierta pelicular:

50 mg/12,5 mg/200 mg; 100 mg/25 mg/200 mg; 150 mg/37,5 mg/200 mg:

Hipromelosa, tipo 2910 (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Glicerol (E422)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Estearato de magnesio (E470b)
Polisorbato 80 (E433)
Hidroxipropilcelulosa (E463)

75 mg/18,75 mg/200 mg; 125 mg/31,25 mg/200 mg:

Hipromelosa, tipo 2910 (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Glicerol (E422)
Óxido de hierro rojo (E172)
Estearato de magnesio (E470b)
Polisorbato 80 (E433)
Hidroxipropilcelulosa (E463)

200 mg/50 mg/200 mg

Hipromelosa, tipo 2910 (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Glicerol (E422)
Óxido de hierro rojo (E172)
Estearato de magnesio (E470b)
Polisorbato 80 (E433)
Hidroxipropilcelulosa (E463)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster:
30 meses

Frasco de HDPE:
30 meses

Solo para frasco: Una vez abierto el envase de comprimidos por primera vez: período de validez de 3 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

Solo para producto en blíster: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Solo para producto en frasco: Conservar en el embalaje original y mantener el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE con precinto de aluminio sellado por inducción que contiene recipiente con desecante de sílice en gel (componente suelto).

Blíster (aluminio-aluminio).

Tamaños de envases:

30 o 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2016