

NUEVO MEDICAMENTO A EXAMEN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

<http://www.osanet.euskadi.net>
(profesionales)

Nº 100-2005

LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONA

Nombre Comercial y presentaciones:

STALEVO® (NOVARTIS FARMACÉUTICA)
"150" 150 mg/37.5 mg/200 mg 100 comp (134,96 €)
"100" 100 mg/25 mg/200 mg 100 comp (131,24 €)
"50" 50 mg/12.5 mg/200 mg 100 comp (125,65 €)

Condiciones de dispensación:

Con receta médica.

Fecha de evaluación: Marzo 2005

Fecha de comercialización: Octubre 2004

Procedimiento de autorización:

Centralizado

Calificación: **EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE**



La bibliografía disponible de la nueva especialidad farmacéutica es insuficiente para establecer conclusiones.

Una vez realizada la evaluación de **LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONA** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

La información disponible respecto al nuevo medicamento no permite pronunciarse sobre su aportación terapéutica actual.

La triple asociación a dosis fijas Levodopa/Carbidopa/Entacapona (LCE), ha sido autorizada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) en pacientes con fluctuaciones motoras de final de dosis no estabilizadas por el tratamiento con Levodopa/Carbidopa (LC).

Levodopa, precursor de la dopamina capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, constituye el tratamiento de elección de la EP. En la nueva especialidad, la combinación LC de liberación normal se asocia con entacapona, produciéndose un aumento en la vida media y en los niveles plasmáticos de levodopa.

Varios ensayos clínicos frente a placebo han mostrado que la adición de entacapona a los tratamientos con LC a dosis fijas, en pacientes con EP avanzada que presentan fenómenos de disipación de efecto o de final de dosis, prolonga la respuesta clínica a levodopa, aumentando los periodos sin síntomas.

No obstante, no se dispone de ensayos clínicos publicados que evalúen la triple asociación a dosis fijas frente a otras alternativas terapéuticas o frente a la combinación LC más entacapona. Por el momento, tan sólo se dispone de dos estudios prospectivos no ciegos, en forma de abstract, en los que la triple asociación LCE parece mostrar una eficacia similar a la de combinación LC administrada junto con entacapona. Los pacientes no mostraron preferencia por la triple asociación a dosis fijas.

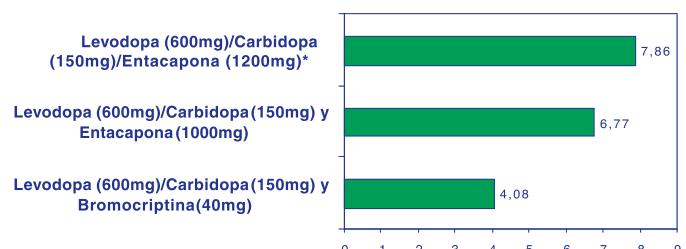
La evidencia clínica disponible parece insuficiente para valorar la posible aportación de esta triple asociación a la terapéutica de la EP.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos

Posibilidades de calificación:

Interesante	★★★
Aporta algo	★★
Aporta en situaciones concretas	★
No aporta nada nuevo	●
Experiencia clínica insuficiente	¿?

COSTE/DDD (€)



* Para el cálculo del coste se ha utilizado la DDD de Levodopa/Carbidopa

INDICACIONES APROBADAS

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) en pacientes con fluctuaciones motoras de final de dosis no estabilizadas por el tratamiento con levodopa/inhibidor de la dopa descarboxilasa. Está **contraindicado** en deterioro hepático grave, glaucoma de ángulo estrecho, feocromocitoma, uso concomitante con IMAO no selectivos (p. ej., fenelzina, tranilcipromina) y con combinaciones de IMAO selectivos, antecedentes de síndrome neuroléptico maligno y/o rabdomiólisis no traumática.

MECANISMO DE ACCIÓN

Levodopa (L), precursor de la dopamina capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, constituye el tratamiento de elección de la EP. Se metaboliza ampliamente por la acción de la dopa decarboxilasa (DDC) y de la catecol-o-metil transferasa, y sólo una pequeña parte de la dosis alcanza el sistema nervioso central. Su combinación con carbidopa (C), inhibidor de DDC, permite disminuir la dosis de L y la incidencia de reacciones adversas. La asociación de LC con entacapona (E) produce un aumento de la vida media y los niveles plasmáticos de L, lo que podría suponer la prolongación de la respuesta clínica y la mejora en la respuesta motora a L, disminuyendo los periodos "off" (fenómenos de extinción de respuesta); si bien, puede aumentar la incidencia de discinesia.

FARMACOCINÉTICA

Existen variaciones inter e intraindividuales considerables en la absorción de levodopa, carbidopa y entacapona. L y E se absorben y eliminan con rapidez; sus semividas de eliminación son cortas por lo que no se acumulan con la administración continua. C se absorbe y elimina algo más despacio que L. Estudios farmacocinéticos apoyan la bioequivalencia de la triple asociación a dosis fijas y la de los productos de referencia (asociación de LC de liberación normal administrada junto con entacapona).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos deben administrarse por vía oral, siempre enteros, con o sin alimentos. Su absorción puede verse alterada en pacientes que reciben dietas ricas en proteínas. La dosis diaria óptima debe determinarse mediante ajuste cuidadoso de L en cada paciente. La dosis diaria máxima recomendada de E es de 2.000 mg (10 comprimidos día).

EFICACIA CLÍNICA

Se dispone de varios ensayos clínicos frente a placebo, en los que la adición de E a la asociación a dosis fijas LC en pacientes con EP avanzada que presentan fenómenos de disipación de efecto ("wearing-off") o de final de dosis, prolongó la respuesta clínica a L, aumentando los periodos sin síntomas (periodos "on"). No obstante, no se dispone de ensayos clínicos publicados que evalúen la triple asociación a dosis fijas frente a otras alternativas terapéuticas o frente a la combinación LC más entacapona. Por el momento, tan sólo se dispone de dos estudios prospectivos no ciegos, en forma de abstract, en los que la triple asociación LCE parece mostrar una eficacia

similar a la combinación LC administrada junto con entacapona. Los pacientes no mostraron preferencia por la triple asociación a dosis fijas.

SEGURIDAD

Reacciones adversas (RAM)

Las RAM más frecuentemente asociadas con LC, discinesia y alteraciones mentales (alucinaciones y pesadillas), pueden agravarse temporalmente al añadir E. Son menos frecuentes las alteraciones del ritmo cardíaco, hipotensión ortostática, bradicinesia, anorexia, vómitos, mareos y somnolencia. E se ha asociado frecuentemente con náuseas, dolor abdominal, diarrea y estreñimiento; insomnio, alucinaciones, confusión; coloración de la orina; cansancio, aumento de la sudoración; caídas.

Advertencias y precauciones

Precaución en pacientes con antecedentes de psicosis o depresión; enfermedades cardiovasculares (antecedentes de infarto de miocardio con arritmias nodales auriculares o ventriculares residuales vigilar la función cardíaca, especialmente durante ajuste inicial de la dosis); enfermedades pulmonares graves, asma bronquial; enfermedades renales, hepáticas o endocrinas; antecedentes de úlcera péptica; antecedentes de convulsiones; glaucoma de ángulo abierto crónico.

Vigilar las siguientes situaciones: la reducción brusca de dosis o retirada de L, especialmente en pacientes que también reciben neurolépticos, por posible aparición de síndrome similar al síndrome neuroléptico maligno; periódicamente la función hepática; el INR en pacientes anticoagulados.

Precaución al conducir o utilizar máquinas ya que puede causar somnolencia y/o episodios de inicio repentino del sueño.

Utilización en situaciones especiales

- No recomendado en embarazo y lactancia.
- No recomendado en menores de 18 años.

Interacciones

Otros antiparkinsonianos: necesario ajustar dosis; antihipertensivos: posibilidad de hipotensión postural sintomática (ajustar dosis del antihipertensivo); antipsicóticos y antieméticos antagonistas del receptor de dopamina, fenitoína y papaverina pueden reducir el efecto terapéutico de levodopa; antidepresivos tricíclicos: aparición esporádica de reacciones de hipertensión y discinesia; preparados de hierro: formación de quelatos, espaciar la administración 2-3 horas como mínimo.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

No se dispone de ensayos clínicos realizados con LCE a dosis fijas y tampoco de ensayos comparativos de la asociación LC administrada con entacapona frente a otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de la EP. Además, los estudios prospectivos disponibles no muestran una preferencia de los pacientes por LCE frente a LC+E. Por otro lado, en la práctica clínica es posible que determinados pacientes precisen el ajuste de dosis de LC a valores no coincidentes con alguna de las tres presentaciones de LCE disponibles. Por tanto, la evidencia clínica disponible parece insuficiente para valorar la posible aportación de esta triple asociación, en términos de eficacia, seguridad o conveniencia, a la terapéutica de la EP disponible en la actualidad.

Comité de Redacción:

Iñigo Aizpuru, Elena Alustiza, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Anabel Giménez, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itsasne Lekue, Carlos Martínez, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquegui, Isabel Porras, Juan Salgado, Luisa Ugedo.



Esta Ficha "Nuevo medicamento a examen" se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de todos los interesados en: <http://www.osa-net.euskadi.net> También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.