

Stalevo®

(levodopa + carbidopa + entacapona)

Bula do Profissional

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda

Comprimidos Revestidos

50/12,5/200mg

100/25/200mg

150/37,5/200mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**STALEVO®**

levodopa, carbidopa e entacapona

APRESENTAÇÕES

Stalevo® 50/12,5/200 mg; 100/25/200mg; 150/37,5/200 mg - embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de 50/12,5/200 mg contém 50 mg de levodopa, 13,5 mg de monidrato de carbidopa (equivalente a 12,5 mg de carbidopa) e 200 mg de entacapona.

Cada comprimido revestido de 100/25/200 mg contém 100 mg de levodopa, 27 mg de monidrato de carbidopa (equivalente a 25 mg de carbidopa) e 200 mg de entacapona.

Cada comprimido revestido de 150/37,5/200 mg contém 150 mg de levodopa, 40,5 mg de monidrato de carbidopa (equivalente a 37,5 mg de carbidopa) e 200 mg de entacapona.

Excipientes: amido, manitol, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, sacarose, dióxido de titânio, óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, polissorbato 80 e glicerol a 85%.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Stalevo® combina três substâncias ativas (levodopa/carbidopa/entacapona) em um único comprimido revestido, sendo indicado no tratamento de pacientes adultos com Doença de *Parkinson* que apresentam flutuações motoras de fim-de-dose (somente para os pacientes que tomam uma dose diária de levodopa de 600 mg ou menos e não experimentaram discinesias) cuja estabilização não é possível com tratamento com levodopa/inibidor da dopa descarboxilase (DDC).

A levodopa, carbidopa e entacapona são os ingredientes ativos de Stalevo®. A carbidopa é um inibidor periférico da dopa descarboxilase (DDC) e a entacapona é um inibidor periférico da catecol-O-metiltransferase (COMT). Ambas reduzem o amplo metabolismo periférico da levodopa, melhorando por meio disso sua disponibilidade para o cérebro.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A evidência dos efeitos terapêuticos de Stalevo® é baseada em dois estudos de fase III, duplo-cegos, nos quais 376 pacientes portadores da doença de *Parkinson* com flutuações motoras de fim de dose receberam entacapona ou placebo com cada dose de levodopa/inibidor DDC. Os períodos “ON” com e sem entacapona foram registrados diariamente nos diários dos pacientes. No primeiro estudo, a entacapona aumentou a média diária do período “ON” em 1h 20min (CI_{95%} 45 min, 1h 56min) da linha de base. Isso corresponde a um aumento de 8,3% na proporção do período “ON” diário. Correspondentemente, o decréscimo do período “OFF” diário foi de 24% no grupo da entacapona e 0% no grupo placebo. No segundo estudo, a proporção média do período “ON” diário aumentou em 4,5% (CI_{95%} 0,93%, 7,97%) da linha de base. Isso significa um aumento médio de 35 min no período “ON” diário. Correspondentemente, o período “OFF” diário diminuiu em 18% no grupo da entacapona e 5% no grupo placebo. Considerando que os efeitos do Stalevo® comprimidos são equivalentes ao dos comprimidos de entacapona 200 mg administrados concomitantemente com preparações de levodopa/carbidopa em doses correspondentes, os resultados desses estudos são aplicáveis ao Stalevo® também.

Referências Bibliográficas

1. Parkinson Study Group (1997) Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol*; 42:747-755. Part IV, volume 91, page 014. [7]
2. Rinne UK, Larsen JP, Siden A et al (1998) Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Neurology*; 51: 1309-1314. Part IV, volume 91, page 264. [10]
3. Study Report 2939085: Bioequivalence study comparing levodopa/carbidopa/entacapone 100/25/200 mg combination tablet with Comtess 200 mg tablet administered with Sinemet 100/25 mg tablet after a single oral dose in healthy volunteers. 28 Feb 02. Part IV, volume 1-4, page 001. [12] (dados em arquivo)
4. Study Report 2939096: Bioequivalence study comparing levodopa/carbidopa/entacapone 150/37.5/200 mg

combination tablet with Comtess 200 mg tablet administered with one and a half Sinemet 100/25 mg tablet after a single oral dose in healthy volunteers. 27 Feb 02. Part IV, volume 16-22, page 001. [15] (dados em arquivo)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Classe terapêutica: antiparkinsonianos, dopa e dopa derivados (ATC code: N04B A03).

De acordo com o entendimento atual, os sintomas da doença de *Parkinson* são relacionados à depleção de dopamina no corpo estriado. A dopamina não atravessa a barreira hematoencefálica. A levodopa, precursora da dopamina, atravessa a barreira hematoencefálica e alivia os sintomas da doença. A levodopa é amplamente metabolizada na periferia e apenas uma pequena porção da dose atinge o sistema nervoso central, quando a levodopa é administrada oralmente sem inibidores metabólicos enzimáticos.

A carbidopa e a benserazida são inibidores periféricos da dopa descarboxilase (DDC), que reduzem o metabolismo periférico da levodopa para dopamina, resultando em um aumento da quantidade de levodopa disponível no cérebro. Quando a descarboxilação da levodopa é reduzida com a administração do inibidor DDC, uma menor dose de levodopa pode ser usada e a incidência das reações adversas, tais como náusea, é reduzida.

Com a inibição da descarboxilase pelo inibidor DDC, a catecol-O-metiltransferase (COMT) torna-se a principal via metabólica periférica que catalisa a conversão de levodopa para 3-O-metildopa (3-OMD), um metabólito potencialmente nocivo da levodopa. A entacapona é um inibidor reversível, específico e principalmente de ação periférica da COMT, desenhado para administração concomitante com levodopa.

A entacapona retarda a depuração da levodopa da corrente sanguínea resultando em uma área sob a curva (AUC) aumentada no perfil farmacocinético da levodopa. Consequentemente, a resposta clínica para cada dose de levodopa é estendida.

Quando a entacapona é administrada em conjunto com levodopa e carbidopa, os níveis plasmáticos de levodopa são superiores e mais sustentados do que após administração de levodopa e carbidopa sozinhos. Acredita-se que a uma dada frequência da administração de levodopa, estes níveis plasmáticos sustentados de levodopa resultam em uma estimulação dopaminérgica mais constante no cérebro, levando a melhores efeitos nos sinais e sintomas da doença de *Parkinson*. Níveis mais altos de levodopa também podem levar a um aumento dos efeitos adversos, algumas vezes necessitando de uma redução da dose de levodopa.

Quando 200 mg de entacapona é coadministrado com levodopa/carbidopa, aumenta-se a exposição plasmática de levodopa (AUC) em 35% - 40% e prolonga sua meia-vida de eliminação nos pacientes com doença de *Parkinson* de 1,3 a 2,4 horas. Os níveis plasmáticos do principal metabólito dopaminérgico mediado pela COMT, 3-metoxi-4-hidroxi-L-fenilalanina, também estão destacadamente reduzidos proporcionalmente com o aumento da dose de entacapona.

Farmacocinética

Características gerais das substâncias ativas

Absorção/Distribuição

Existem variações substanciais inter e intraindividuais na absorção de levodopa, carbidopa e entacapona, particularmente em relação à C_{max} . A levodopa e a entacapona são rapidamente absorvidas e eliminadas. A carbidopa é absorvida e eliminada ligeiramente mais lenta quando comparada à levodopa e entacapona. Quando administrada separadamente, sem as outras duas substâncias ativas, a biodisponibilidade da levodopa é 15-33%, da carbidopa é 40-70% e da entacapona é 35%, após uma dose oral de 200 mg.

Levodopa

As propriedades farmacocinéticas de levodopa após administração de uma dose única de Stalevo® (carbidopa, levodopa e entacapona) estão resumidas abaixo:

Características Farmacocinéticas de Levodopa Com Diferentes doses de Stalevo® (média ± DP)

Dose do comprimido	AUC _{-∞} (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)
12,5 – 50 – 200 mg	1040 ± 314	470 ± 154	1,1 ± 0,5
25 – 100 – 200 mg	2910 ± 715	975 ± 247	1,4 ± 0,6
37,5 – 150 – 200 mg	3770 ± 1120	1270 ± 329	1,5 ± 0,9
50 – 200 – 200 mg	6115 ± 1536	1859 ± 445	1,76 ± 07

Considerando que a levodopa compete com determinados aminoácidos pelo transporte através da parede do intestino, a absorção de levodopa pode ser prejudicada em alguns pacientes que estão em uma dieta rica em proteínas. Alimentos ricos em aminoácidos neutros grandes podem atrasar e reduzir a absorção de levodopa. A levodopa se liga às proteínas plasmáticas apenas em uma pequena extensão (aproximadamente 10-30%).

O volume de distribuição de levodopa (Vd 0,36 – 1,6 L/Kg) é moderadamente pequeno.

Carbidopa

Após administração de Stalevo® em dose única a pacientes, homens e mulheres, saudáveis, o pico de concentração da carbidopa foi alcançado dentro de 2,5 a 3,4 horas em média. A C_{max} média ficou entre aproximadamente 40 a 225 ng/mL e a AUC média de 170 a 1200 ng.h/mL com as diferentes dosagens de Stalevo®, provendo 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg ou 50 mg de carbidopa.

A carbidopa permanece aproximadamente 36% ligada às proteínas plasmáticas.

Não há dados disponíveis sobre o volume de distribuição de carbidopa.

Entacapona

Após administração de Stalevo® em dose única a pacientes homens e mulheres saudáveis, o pico de concentração de entacapona no plasma, foi alcançado dentro de 0,8 a 1,2 horas na média.

A C_{max} média de entacapona variou de aproximadamente 1200 a 1500 ng/mL e a AUC média de 1250 a 1750 ng.h/mL após as diferentes dosagens de Stalevo®, todas fornecendo 200 mg de entacapona.

A entacapona é extensivamente ligada (aproximadamente 98% sobre o intervalo de concentração de 0,4 – 50 µg/mL), principalmente à albumina sérica. Em concentrações terapêuticas, a entacapona não substitui outras substâncias ativas extensivamente ligadas (por ex: varfarina, ácido salicílico, fenilbutazona ou diazepam), nem é substituída de forma significativa por nenhuma destas substâncias nas concentrações terapêuticas ou maiores.

O alimento não afeta significativamente a absorção de entacapona. O volume de distribuição de entacapona (V_{dss} 0,27 L/Kg) é moderadamente pequeno.

Metabolismo e eliminação

A levodopa é amplamente metabolizada em vários metabólitos, sendo que as mais importantes vias são a descarboxilação pela dopa descarboxilase (DDC) e a O-metilação pela catecol-O-metiltransferase (COMT).

A carbidopa é metabolizada em dois metabólitos principais (ácido alfa-metil-3-metoxi-4-hidroxifenilpropionico e ácido alfa-metil-3,4-di-hidroxifenilpropionico), os quais são excretados primariamente na urina na forma inalterada ou como glicuronídeos conjugados. A carbidopa inalterada corresponde por 30% da excreção urinária total.

A entacapona é quase completamente metabolizada antes da excreção via urina (10 a 20%) e bile/fezes (80 a 90%) com apenas uma pequena porção (0,2% da dose) encontrada na forma inalterada na urina. A principal via metabólica é a isomerização para isômero *cis*, o único metabólito ativo, que corresponde a aproximadamente 5% da quantidade total no plasma. A entacapona e o isômero *cis* são eliminados na urina como glicuronídeos conjugados. Os glicuronídeos correspondem a 95% do total dos metabólitos da urina (70% como composto “pai” e 25% como isômero *cis* do glicuronídeo). O isômero *cis* do glicuronídeo conjugado é inativo.

A depuração total de levodopa está entre 0,55 – 1,38 L/Kg/h, e o da entacapona está em 0,70 L/Kg/h. A meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é de 0,6 – 1,3 horas para levodopa, 2 – 3 horas para carbidopa e 0,4 – 0,7 horas para entacapona, separadamente.

Em virtude das curtas meias-vidas de eliminação, nenhuma acumulação verdadeira de levodopa ou entacapona ocorre quando elas são administradas repetidamente.

Dados de estudo *in vitro* utilizando preparações microssomais de fígado humano indicam que a entacapona inibe o citocromo P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). A entacapona demonstra pequena ou nenhuma inibição de outros tipos de isoenzimas P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A e CYP2C19) (veja “Interações medicamentosas e outras formas de interações”).

Características em pacientes

Idosos

Stalevo® não foi estudado em pacientes com doença de *Parkinson* ou em voluntários sadios com mais de 75 anos de idade. Nos estudos de farmacocinética conduzidos em voluntários sadios com uma dose única de carbidopa/levodopa/entacapona (em comprimido de Stalevo® ou em comprimidos separados de levodopa/carbidopa e Comtan):

Levodopa

O AUC de levodopa é significativamente maior (na média de 10%-20%) em pacientes idosos (60-75 anos) do que em pacientes mais jovens (45-60 anos). Não há diferenças significantes na C_{max} de levodopa entre os pacientes mais jovens (45-60 anos) e os idosos (60-75 anos).

Carbidopa

Não há diferenças significantes na C_{max} e AUC de carbidopa, entre os pacientes mais jovens (45-60 anos) e os idosos (60-75 anos).

Entacapona

A AUC da entacapona é significativamente maior (em média 15%) em pacientes idosos (60-75 anos) do que nos mais jovens (45-60 anos). Não há diferenças significantes na C_{max} da entacapona entre os pacientes mais jovens (45-60 anos) e os idosos (60-75 anos).

Gênero

A biodisponibilidade de levodopa é significativamente maior em mulheres do que nos homens, quando administrado com ou sem carbidopa e/ou entacapona. Após uma dose única de carbidopa, levodopa e entacapona juntos, tanto como Stalevo® como em comprimidos separados de levodopa/carbidopa e Comtan, em voluntários sadios (com idade entre 45-74 anos), a exposição plasmática (AUC e C_{max}) de levodopa é significativamente maior em mulheres do que em homens (em média, 40% para AUC e 30% para C_{max}). Estas diferenças são primariamente explicadas pelo peso corpóreo. Outras literaturas publicadas mostraram efeitos significantes de acordo com o gênero (maiores concentrações em mulheres) até mesmo após correção do peso corpóreo.

Não há diferenças no perfil farmacocinético de carbidopa e entacapona relacionadas ao gênero.

Insuficiência hepática

O metabolismo de entacapona é mais lento em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (classe A e B de *Child-Pugh*), levando a um aumento na concentração plasmática de entacapona nas fases de absorção e eliminação (veja “Posologia” e “Contraindicações”). Uma dose única de 200 mg de entacapona, sem a coadministração de levodopa/inibidor DDC, mostrou um aumento dos valores de AUC e C_{max} de aproximadamente 2 vezes em pacientes com histórico de alcoolismo e insuficiência hepática (n=10) comparado com indivíduos normais (n=10). Todos os pacientes tiveram cirrose hepática causada pelo álcool comprovada por biópsia. De acordo com a classificação de *Child-Pugh*, sete pacientes com doença hepática tiveram insuficiência hepática leve e três pacientes tiveram insuficiência hepática moderada. Como apenas aproximadamente 10% da dose de entacapona é excretada na urina como composto “pai” e glicuronídeo conjugado, a excreção biliar parece ser a principal via de excreção do medicamento.

Não foi relatado nenhum estudo particular sobre a farmacocinética da carbidopa e levodopa em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, recomenda-se que Stalevo® seja administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada ou obstrução biliar uma vez que esta parece ser a via principal de excreção da entacapona e a insuficiência hepática teve um efeito significativo na farmacocinética da entacapona quando apenas entacapona 200 mg foi administrada.

Insuficiência renal

A insuficiência renal moderada a grave não afeta a farmacocinética da entacapona como mostrado nos estudos específicos de investigação da farmacocinética de entacapona após dose única de 200 mg sem coadministração de levodopa/inibidor DDC. Não há estudos específicos sobre a farmacocinética de levodopa e de carbidopa em pacientes com insuficiência renal. No entanto, um intervalo de dose maior de Stalevo® pode ser considerado para pacientes que estejam fazendo diálise (veja “Posologia”).

Doenças concomitantes

Stalevo® deve ser administrado com precaução aos pacientes com obstrução biliar, doença hepática, doença cardiovascular ou pulmonar grave, asma brônquica, doença renal ou endócrina.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos para levodopa, carbidopa e entacapona testados isoladamente ou em combinação não revelaram risco especial para humanos baseados nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade em dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico. Em estudos de toxicidade em dose repetida com entacapona, foi observada anemia muito provavelmente devido às propriedades de quelação do ferro pela entacapona. Em relação à toxicidade da entacapona na reprodução, a diminuição do peso do feto e o desenvolvimento ósseo ligeiramente retardado foram observados em coelhas tratadas com níveis de exposição sistêmica na faixa terapêutica. A levodopa e combinações de carbidopa com levodopa têm causado malformações no esqueleto e nas vísceras em coelhos com todas as doses e proporções de carbidopa-levodopa testados, que variaram de 10 vezes/5 vezes a dose máxima recomendada em humanos de carbidopa-levodopa a 20 vezes/10 vezes a dose máxima recomendada em humanos de carbidopa-levodopa. Houve uma redução do número de filhotes de ratos nascidos vivos que receberam aproximadamente duas vezes a dose máxima recomendada em humanos de carbidopa e aproximadamente cinco vezes a dose máxima recomendada em humanos de levodopa durante a organogênese. Nenhum efeito teratogênico foi observado em camundongos recebendo até 20 vezes a dose máxima recomendada em humanos de carbidopa/levodopa.

Nos estudos de desenvolvimento embrio-fetal, a entacapona foi administrada em animais prenhas através da organogênese a doses de até 1000 mg/Kg/dia em ratos e 300 mg/Kg/dia em coelhos. As incidências aumentadas da variação fetal foram evidentes em uma ninhada de ratos tratados com a maior dose, na ausência de sinais francos de toxicidade materna. A exposição plasmática do medicamento na mãe (AUC) associada com esta dose foi aproximadamente 34 vezes a exposição plasmática estimada em humanos recebendo a dose diária máxima recomendada (DDMR) de 1600 mg. As frequências aumentadas de abortos e absorção tardia/total e redução do peso fetal foram observados na ninhada de coelhos tratados

com doses maternas tóxicas de 100 mg/Kg/dia (AUC_s plasmático 0,4 vezes daqueles em humanos recebendo a DDMR) ou maiores. Não houve evidências de teratogenicidade nestes estudos.

Entretanto, quando a entacapona foi administrada em ratas antes do cruzamento e durante o início da gestação, um aumento da incidência de anormalidades fetais dos olhos (macroftalmia, microftalmia, anoftalmia) foi observado nas ninhadas tratadas com doses de 160 mg/Kg/dia (AUC_s plasmático 7 vezes daqueles em humanos recebendo a DDMR) ou maiores, na ausência da toxicidade materna. A administração de até 700 mg/Kg/dia (AUC_s plasmático 28 vezes daqueles em humanos recebendo a DDMR) em ratas durante o último período da gestação e durante a lactação, não gerou evidência de deficiência no desenvolvimento da prole.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade aos componentes ativos e outros ingredientes da formulação.
- Insuficiência hepática grave.
- Glaucoma de ângulo estreito.
- Feocromocitoma (um tumor da glândula supra-renal).
- Uso concomitante com inibidores não-seletivos da monoamino oxidase (MAO-A e MAO-B) (por ex.: fenelzina, tranilcipromina). Monoamino oxidases (MAO) e COMT são os dois maiores sistemas de enzimas envolvidos no metabolismo de catecolaminas. Portanto, é possível teoricamente que a combinação de entacapona e um inibidor não-seletivo da MAO resulte em inibição da maioria das vias responsáveis pelo metabolismo normal de catecolaminas.
- Uso concomitante com inibidores seletivos da MAO-A e MAO-B (veja “Interações medicamentosas e outras formas de interações”). Estes inibidores devem ser descontinuados pelo menos duas semanas antes de iniciar a terapia com Stalevo[®].
- Pacientes com história de síndrome neuroléptica maligna (SNM) e/ou rabdomiólise não traumática (forma rara de distúrbio muscular).
- Como levodopa pode ativar o melonoma maligno, Stalevo[®] não deve ser usado em pacientes com lesões de pele suspeitas e não diagnosticadas ou com histórico de melanoma.
- Se a paciente estiver grávida ou amamentando.

Este medicamento é contraindicado para uso por gestantes e lactantes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações extrapiramidais

Stalevo[®] não é recomendado para o tratamento de pacientes com reações extrapiramidais induzidas por drogas.

Cardiovascular

Stalevo[®] deve ser administrado com cautela em pacientes com doença cardíaca isquêmica, doença cardiovascular ou pulmonar grave, asma brônquica, doença renal, hepática ou endócrina, ou história de úlcera péptica ou de convulsões. Em pacientes com história de infarto do miocárdio com nodo atrial residual ou arritmias ventriculares, a função cardíaca deve ser monitorada com cuidados particulares durante o período de ajuste de dose inicial, em um local equipado para o cuidado cardíaco intensivo.

Alterações mentais e alucinações

Todos os pacientes tratados com Stalevo[®] devem ser monitorados cuidadosamente em relação a mudanças mentais (por ex.: alucinoses e psicoses), depressão com tendências suicidas, e comportamento antisocial sério. Pacientes com psicoses anteriores ou atuais devem ser tratados com cautela.

A terapia dopaminérgica em pacientes com doença de Parkinson foi associada com alucinações. Nos estudos clínicos de entacapona, ocorreu alucinações em aproximadamente 4% dos pacientes tratados com 200 mg de entacapona ou placebo em combinação com levodopa/inibidor DDC. A alucinação levou a descontinuação do medicamento e retirada prematura dos estudos clínicos em 0,8% e 0% dos pacientes tratados com 200 mg de entacapona e placebo, respectivamente. A alucinação levou a hospitalização de 1,0% e 0,3% dos pacientes no grupo em uso de 200 mg de entacapona e no grupo placebo, respectivamente.

Piora dos sintomas de Parkinson

A administração concomitante de antipsicóticos com receptores de dopamina de propriedades bloqueadoras, particularmente antagonistas do receptor D₂, deve ser feita com cautela e os pacientes cuidadosamente observados quanto à perda do efeito antiparkinsoniano ou piora dos sintomas parkinsonianos.

Glaucoma

Pacientes crônicos com glaucoma de ângulo amplo podem ser tratados com Stalevo® com cautela, desde que a pressão intraocular seja bem controlada e o paciente seja monitorado cuidadosamente quanto a alterações de pressões intraoculares.

Hipotensão

Stalevo® pode induzir hipotensão ortostática. Portanto, é necessário cuidado ao administrar Stalevo® a pacientes que recebem outros medicamentos que podem causar hipotensão ortostática.

Em um grande estudo clínico controlado de entacapona, aproximadamente 1,2% e 0,8% dos pacientes do grupo em uso de 200 mg de entacapona e do grupo placebo tratados também com levodopa/ inibidor DDC, respectivamente, relataram pelo menos um episódio de síncope. Relatos de síncope foram geralmente mais frequentes em pacientes em ambos os grupos de tratamento que tiveram um episódio de hipotensão documentada (embora os episódios de síncope obtidos pelo histórico, não tenham sido documentados com medidas de sinais vitais).

Dirigir e operar máquinas

A entacapona em combinação com levodopa foi associada com sonolência e episódios de início repentino de sono em pacientes com doença de *Parkinson* e, portanto, deve-se ter cuidado na condução e operação de máquinas (veja “Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas”).

Efeitos dopaminérgicos

Em estudos clínicos, efeitos dopaminérgicos indesejáveis, por ex. discinesia, são mais comuns em pacientes que receberam entacapona e agonistas da dopamina (tais como bromocriptina), selegilina ou amantadina comparada a aqueles que receberam placebo com esta combinação. A entacapona pode potencializar os efeitos colaterais dopaminérgicos da levodopa e pode, portanto, causar e/ou aumentar a discinesia pré-existente. A adição de carbidopa à levodopa reduz os efeitos periféricos (náusea e vômito) devido a descarboxilação de levodopa; entretanto a carbidopa não reduz as reações adversas devido aos efeitos centrais de levodopa. Como a carbidopa bem como a entacapona permitem que uma maior quantidade de levodopa alcance o cérebro e mais dopamina seja formada, certos efeitos adversos do sistema nervoso central, como por exemplo, discinesia pode ocorrer com doses mais baixas e mais cedo com medicamentos com levodopa contendo carbidopa e entacapona do que com apenas levodopa. A ocorrência de discinesia pode necessitar da redução de dose. Embora a redução de dose de levodopa possa amenizar este efeito adverso, muitos pacientes em estudos clínicos controlados continuaram a apresentar discinesia frequente apesar da redução das suas doses de levodopa. As taxas de descontinuação devido a discinesia foram 1,5% e 0,8% para os grupos em uso de 200 mg de entacapona e placebo, respectivamente.

As doses de outros medicamentos antiparkinsonianos podem precisar de ajuste quando Stalevo® é introduzido no paciente que não foi tratado previamente com entacapona.

Síndrome Neuroléptica Maligna e rabdomiólise

Rabdomiólise secundária à discinesia grave ou síndrome neuroléptica maligna (SNM) têm sido observadas raramente em pacientes com doença de *Parkinson*.

Casos de rabdomiólise grave foram relatados com o uso de entacapona quando usado em combinação com levodopa. A natureza complicada destes casos torna impossível determinar qual o papel, se existe algum, da entacapona em sua patogênese. Atividades motoras prolongadas graves incluindo discinesia podem ser responsáveis pela rabdomiólise. Um caso, entretanto, incluiu febre e alterações da consciência. Portanto, é possível que a rabdomiólise possa ser um resultado da síndrome descrita em “Hiperpirexia e Confusão”.

SNM, incluindo rabdomiólise e hipertermia, é caracterizado por sintomas motores (rigidez, mioclonia, tremor), alterações da condição mental (por ex.: agitação, confusão, coma), disfunção autonômica [taquicardia, pressão sanguínea instável (tanto alta como baixa), taquipneia, sudorese], creatina fosfoquinase sérica elevada e leucocitose. Em casos individuais, somente alguns desses sintomas e/ou achados serão evidentes.

O diagnóstico precoce é importante para o gerenciamento apropriado da SNM. Considerar a SNM como um possível diagnóstico e descartar outras doenças agudas (por exemplo, pneumonia, infecção sistêmica, etc.) é essencial. Isto pode ser especialmente complexo se a apresentação clínica inclui tanto doenças médicas graves quanto sinais e sintomas extrapiramidais não tratadas ou tratadas inadequadamente. Outras considerações importantes no diagnóstico diferencial incluem toxicidade anticolinérgica central, insolação, febre relacionada a medicamentos e patologia primária do sistema nervoso central.

O controle da SNM deve incluir: 1) tratamento sintomático intensivo e monitoramento médico e 2) tratamento de qualquer problema médico grave concomitante para qual um tratamento específico está disponível. Os agonistas dopaminérgicos, como a bromocriptina, e relaxantes musculares, como dantrolene, são geralmente usadas no tratamento da SNM, entretanto, sua efetividade não foi demonstrada nos estudos controlados.

Casos isolados de rabdomiólise foram relatados com o tratamento com entacapona. Uma síndrome semelhante à SNM incluindo rigidez muscular, temperatura corporal elevada, alterações mentais e aumento da creatina fosfoquinase sérica foram relatadas com retirada abrupta dos agentes antiparkinsonianos. Casos isolados de SNM foram relatados especialmente após a redução abrupta ou descontinuação de entacapona e outros medicamentos dopaminérgicos concomitantes. Nem a SNM ou a rabdomiólise foram relatados em associação com o tratamento com entacapona nos estudos clínicos controlados nos quais a entacapona foi descontinuada abruptamente.

Quando for necessário, a retirada de Stalevo® e outro tratamento dopaminérgico deve ser lenta e se sinais e/ou sintomas ocorrerem apesar da retirada gradual de Stalevo®, um aumento na dose de levodopa pode ser necessário.

Os médicos prescritores devem atentar-se aos pacientes que estão passando da terapia com Stalevo® para a terapia com levodopa/inibidor DDC sem entacapona. Quando for considerada necessária, a substituição da terapia com Stalevo® pela terapia com levodopa/inibidor DDC sem entacapona ou outra terapia dopaminérgica deve ser procedida lentamente e um aumento na dosagem de levodopa pode ser necessário.

Se a anestesia geral for requerida, a terapia com Stalevo® pode ser continuada pelo maior tempo que o paciente puder tomar fluidos e medicação oral. Se a terapia for interrompida temporariamente, Stalevo® pode ser reiniciado tão logo a medicação oral possa ser tomada na mesma dosagem diária de antes.

Hiperpirexia e Confusão

Casos de um complexo sintomático semelhante a SNM caracterizado pela elevação da temperatura, rigidez muscular, alteração da consciência e elevação de creatinofosfoquinase (CPK) foram relatados em associação com a redução rápida da dose ou retirada do outro medicamento dopaminérgico. Nenhum caso foi relatado após retirada abrupta ou redução da dose do tratamento com entacapona durante os estudos clínicos.

Os médicos prescritores devem atentar-se na descontinuação do tratamento da combinação de carbidopa, levodopa e entacapona. Quando considerado necessário, a retirada deve ser feita lentamente. Se for decido descontinuar o tratamento com Stalevo®, recomenda-se monitorar o paciente e ajustar outros tratamentos dopaminérgicos conforme necessário. Estas síndromes devem ser consideradas no diagnóstico diferencial para qualquer paciente que desenvolve febre alta ou rigidez grave. A redução gradual de entacapona não foi avaliada sistematicamente.

Análise laboratorial

Avaliação periódica das funções hepática, hematopoiética, cardiovascular e renal é recomendada durante terapia estendida com Stalevo®.

Diarreia

Para pacientes com diarreia, o acompanhamento do peso é recomendado para evitar o decréscimo do peso potencial excessivo. A diarreia prolongada ou persistente na qual se suspeita estar relacionada ao Stalevo® pode ser um sinal de colite. Na ocorrência de diarreia prolongada ou persistente, o medicamento deve ser descontinuado e tratamento médico apropriado e investigações devem ser considerados. Em estudos clínicos da entacapona, diarreia ocorreu em 60 dos 603 (10%) e 16 dos 400 (4,0%) pacientes tratados com 200 mg de entacapona ou placebo em combinação com levodopa/inibidor DDC, respectivamente. Em pacientes tratados com entacapona, a diarreia foi geralmente leve a moderada em gravidade (8,6%) mas foi considerada grave em 1,3%. A diarreia resultou na descontinuidade em 10 dos 603 (1,7%) pacientes, sete (1,2%) com diarreia leve a moderada e três (0,5%) com diarreia grave. A diarreia geralmente foi resolvida após descontinuação da entacapona. Dois pacientes com diarreia foram hospitalizados. Geralmente, a diarreia ocorre dentro de 4 – 12 semanas após o início do tratamento com entacapona, mas pode ocorrer antes da primeira semana bem como depois de muitos meses após o início do tratamento.

Para pacientes que tiveram anorexia progressiva, astenia e perda de peso em um período de tempo relativamente curto, uma avaliação médica geral, incluindo função hepática, deverá ser considerada.

Síndrome de Desregulação Dopaminérgica

A síndrome de desregulação dopaminérgica (DDS) é um distúrbio de adicção, que resulta no uso excessivo do medicamento, observado em alguns pacientes tratados com levodopa/carbidopa. Antes do início do tratamento, os pacientes e os cuidadores devem ser avisados do risco potencial de desenvolver DDS (ver “Reações Adversas”)

Comportamento compulsivo

Os pacientes devem ser monitorados regularmente para o desenvolvimento de distúrbios de controle de impulso. Pacientes e cuidadores devem estar cientes de que sintomas comportamentais de distúrbios do controle de impulsos, incluindo jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, gasto ou compra compulsiva, *binge eating* e compulsão alimentar podem ocorrer em pacientes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos dopaminérgicos como entacapona em associação com a levodopa. É recomendada a revisão do tratamento se tais sintomas se desenvolverem.

Úlcera péptica

Assim como com levodopa, o tratamento com Stalevo[®] pode aumentar a possibilidade de hemorragia gastrointestinal superior em pacientes com histórico de úlcera péptica.

Distúrbios metabólicos

Pacientes com problemas hereditários de intolerância a frutose, mal absorção de glicose-galactose ou insuficiência da sacarose-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Obstrução biliar

Deve-se ter precaução ao administrar Stalevo[®] aos pacientes com obstrução biliar, pois grande parte da entacapona é excretada pela bile.

Reações com agentes dopaminérgicos derivados de *ergot*

Casos de fibrose retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame e espessamento pleurais foram relatados em alguns pacientes tratados com agentes dopaminérgicos derivados de *ergot*. Estas complicações podem ser resolvidas com a descontinuação do medicamento, mas a resolução completa nem sempre ocorre. Embora se acredite que estes eventos adversos estão relacionados à estrutura da ergolina destes compostos, não se sabe se outros medicamentos não derivados do *ergot* (por ex. entacapona, levodopa) que aumentam a atividade dopaminérgica podem causá-los. Deve-se notar que a incidência esperada de complicações fibróticas é tão baixa que mesmo que a entacapona tenha causado essas complicações em taxas similares a aquelas atribuídas a outros tratamentos dopaminérgicos, é improvável que fossem detectadas em um tamanho de grupo exposto de entacapona. Quatro casos de fibrose pulmonar foram relatados durante o desenvolvimento clínico de entacapona, três destes pacientes foram também tratados com pergolide e um com bromocriptina. A duração do tratamento com entacapona variou de 7 – 17 meses.

Melanoma

Pacientes e médicos são aconselhados a monitorar os melanomas frequentemente e regularmente quando estiver usando Stalevo[®] para qualquer indicação. É ideal que o exame de pele periódico seja feito por profissionais apropriadamente qualificados (por ex. dermatologistas). Estudos epidemiológicos mostraram que pacientes com doença de *Parkinson* tem um risco maior (duas a aproximadamente seis vezes maior) de desenvolver melanoma do que a população em geral. Não é claro se o aumento do risco observado foi devido a doença de *Parkinson* ou a outros fatores como o uso de medicamentos para tratar a doença de *Parkinson*.

Interações com medicamentos metabolizados por COMT

Quando uma dose única de 400 mg de entacapona foi administrada junto com isoprenalina intravenosa (isoproterenol) e epinefrina sem a coadministração de levodopa/inibidor DDC, o total das alterações máximas médias do ritmo cardíaco durante a infusão foram aproximadamente 50% e 80% maiores que com o placebo para isoprenalina e epinefrina, respectivamente.

Os medicamentos que são metabolizados pela COMT, como isoproterenol, epinefrina, norepinefrina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa, apomorfina, isoeterina e bitolterol devem ser administrados com precaução em pacientes recebendo entacapona independente da via de administração (incluindo inalação), uma vez que sua interação pode resultar em aumento das frequências cardíacas, possivelmente arritmias, e alterações excessivas na pressão sanguínea.

Taquicardia ventricular foi notada em um voluntário saudável de 32 anos de idade em um estudo de interação após infusão de epinefrina e administração oral de entacapona. O tratamento com propranolol foi necessário. Uma relação causal com a administração de entacapona parece provável, mas não pode ser atribuída com certeza.

Toxicidade renal

Em um estudo de toxicidade de um ano, a entacapona (exposição plasmática 20 vezes maior do que em humanos recebendo a dose máxima recomendada diária de 1600 mg) causou um aumento na incidência de nefrotoxicidade em ratos que foi caracterizado por túbulos regenerados, espessamento das membranas basais, infiltração das células mononucleares e deposição de proteínas nos túbulos. Estes efeitos não foram associados com alterações dos parâmetros químicos clínicos e não há um método estabelecido para monitorar as possíveis ocorrências destas lesões em humanos. Embora esta toxicidade possa representar um efeito espécie-específico, ainda não há evidências que confirmem.

Gravidez

Não há dados adequados do uso da combinação de levodopa/carbidopa/entacapona em mulheres grávidas. Estudos em animais têm mostrado toxicidade reprodutiva dos compostos separados (veja “Dados de segurança pré-clínicos”).

Foram relatados de casos individuais que a levodopa ultrapassa a barreira placentária de humanos, entra no feto e é metabolizado. A concentração de carbidopa no tecido fetal parece ser mínima.

O risco potencial em humanos é desconhecido. Stalevo[®] não deve ser usado durante a gravidez. Este medicamento pertence a categoria C de risco de gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

A levodopa é excretada no leite humano. Há evidências de que a lactação é suprimida durante o tratamento com levodopa. A carbidopa e entacapona foram excretadas no leite em animais, entretanto não se sabe se elas são excretadas no leite materno humano. A segurança de levodopa, carbidopa e entacapona em crianças não é conhecida. As mulheres não devem amamentar durante o tratamento com Stalevo[®].

Fertilidade

Nenhuma reação adversa relativa a fertilidade foi observada em estudos pré-clínicos de entacapona, carbidopa e levodopa isolados. Estudos de fertilidade não foram conduzidos com a associação de entacapona, levodopa e carbidopa.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Stalevo[®] pode ter grande influência na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas. A levodopa, carbidopa e entacapona juntas podem causar tontura e ortostatismo sintomático. Portanto, deve-se ter cautela ao dirigir ou operar qualquer ferramenta ou máquina.

Pacientes tratados com Stalevo[®] e que sentem sonolência e/ou episódios de início de sono repentino devem ser instruídos a não dirigir ou exercer atividades em que o estado de alerta prejudicado possa colocar em risco as suas próprias vidas ou a de outras pessoas (por ex.: operar máquinas) até que tal episódio recorrente tenha sido resolvido (veja “Advertências e precauções”).

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Outros medicamentos antiparkinsonianos

Até o momento não há indicações de interações que evitaria o uso concomitante de medicamentos antiparkinsonianos padrões com a terapia com Stalevo[®]. A entacapona em altas doses pode afetar a absorção de carbidopa. No entanto, não foi observada interação com carbidopa com o esquema de tratamento recomendado (200 mg de entacapona até 10 vezes por dia). Interações entre entacapona e selegilina têm sido investigadas em estudos com doses repetidas em pacientes com doença de *Parkinson* tratados com levodopa/inibidor DDC e nenhuma interação foi observada. Entretanto, a terapia concomitante com selegilina e carbidopa-levodopa pode estar associada com hipotensão ortostática grave não atribuível a carbidopa-levodopa apenas. Quando usada com Stalevo[®], a dose diária de selegilina não deve exceder 10 mg.

Stalevo[®] contém entacapona, e, portanto não deve ser usado junto com qualquer outro medicamento que contenha entacapona (por ex.: Comtan[®]).

Deve-se ter cuidado quando as seguintes substâncias ativas são administradas concomitantemente à terapia com levodopa:

Anti-hipertensivos

Hipertensão postural sintomática pode ocorrer quando levodopa é iniciada em pacientes que já estejam recebendo anti-hipertensivos. O ajuste de dose do anti-hipertensivo pode ser requerido.

Antidepressivos

Raramente, reações incluindo hipertensão e discinesia têm sido relatadas com o uso concomitante de antidepressivos tricíclicos e levodopa/carbidopa. Interações entre entacapona e imipramina e entre entacapona e moclobemida têm sido investigadas em estudos de dose única em voluntários saudáveis. Não foram observadas interações farmacodinâmicas. Um número significativo de pacientes com doença de *Parkinson* tem sido tratado com a combinação levodopa, carbidopa e entacapona com várias substâncias ativas incluindo inibidores da MAO-A, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de noradrenalina tais como desipramina, maprotilina e venlafaxina e medicamentos que são metabolizados pela COMT (por ex. compostos com estrutura do catecol: rimeterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, alfa-metildopa, apomorfina e paroxetina). Não foram observadas interações farmacodinâmicas. No entanto, deve-se ter cuidado quando estes medicamentos são usados concomitantemente com Stalevo[®] (veja “Contraindicações” e “Advertências e precauções”).

Outras substâncias ativas

Antagonistas dos receptores de dopamina (por ex.: alguns antipsicóticos e antieméticos), fenitoína, isoniazida e papaverina podem reduzir o efeito terapêutico da levodopa. Os pacientes que tomam estes medicamentos com Stalevo® devem ser cuidadosamente observados quanto à perda da resposta terapêutica.

Devido à afinidade de entacapona com o citocromo P450 2C9 *in vitro* (veja “Farmacocinética”), Stalevo® pode interferir potencialmente com substâncias ativas cujo metabolismo é dependente desta isoenzima, tais como S-varfarina. No entanto, em um estudo de interação com voluntários saudáveis, entacapona não alterou o nível plasmático de S-varfarina, enquanto que a AUC para R-varfarina aumentou em média 18% [CI₉₀ 11–26%]. Os valores de INR aumentaram em média 13% [CI₉₀ 6–19%]. Desta forma, o controle de INR é recomendado quando Stalevo® é iniciado em pacientes que estejam recebendo varfarina.

Embora metoclopramida possa aumentar a biodisponibilidade da levodopa aumentando o esvaziamento gástrico, a metoclopramida pode também afetar adversamente o controle da doença através das suas propriedades antagonistas do receptor dopaminérgico.

Como a maior parte da excreção da entacapona é via bile, deve-se ter cautela quando os medicamentos que interferem na excreção biliar, glucuronidação e beta-glucuronidase intestinal são administrados concomitantemente com entacapona. Estes incluem a probenecida, colestiramina e alguns antibióticos (por ex. eritromicina, rifampicina, ampicilina e cloranfenicol).

Outras formas de interações

Uma vez que a levodopa compete com determinados aminoácidos, a absorção de Stalevo® pode ser prejudicada em alguns pacientes com dieta rica em proteínas.

A levodopa e entacapona podem formar quelados com ferro no trato gastrointestinal. Portanto, Stalevo® e medicamentos contendo ferro devem ser tomados pelo menos com 2-3 horas de diferença (veja “Reações adversas”).

Stalevo® pode ser administrado em pacientes com a doença de *Parkinson* que estejam tomando complexos vitamínicos contendo cloridrato de piridoxina (vitamina B6). A coadministração oral de 10-25 mg de cloridrato de piridoxina (vitamina B6) com levodopa pode reverter os efeitos da levodopa através do aumento da taxa de descarboxilação do ácido amino aromático. A carbidopa inibe esta ação da piridoxina; portanto Stalevo® pode ser administrado a pacientes recebendo suplemento de piridoxina. A levodopa, um das substâncias ativas de Stalevo®, é conhecida em deprimir a secreção de prolactina e aumentar os níveis do hormônio de crescimento.

Dados *in vitro*

A entacapona liga-se ao sítio II de ligação da albumina humana o qual também se liga a outros diversos medicamentos, incluindo diazepam e ibuprofeno. De acordo com estudos *in vitro*, deslocamento significativo não foi demonstrado nas concentrações terapêuticas dos medicamentos. Até o momento, não há indicações de tais interações.

A entacapona não parece inibir o metabolismo de outros medicamentos que são metabolizados pelas principais vias metabólicas de P450. Nos estudos *in vitro* com enzimas CYP de humanos mostrou-se que a entacapona inibe as enzimas CYP estudadas apenas em altas concentrações; portanto, não se espera que estas enzimas sejam inibidas no uso clínico. Entretanto, não há informação disponível em relação ao efeito indutor da entacapona.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características Físicas

Comprimido revestido de 50/12,5/200 mg: vermelho amarronzado, vermelho acinzentado, redondo.

Comprimido revestido de 100/25/200 mg: vermelho amarronzado, vermelho acinzentado, oval.

Comprimido revestido de 150/37,5/200 mg: vermelho amarronzado, vermelho acinzentado, oblongo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cada comprimido deve ser administrado oralmente com ou sem alimento (veja “Farmacocinética”). Um comprimido contém uma dose de tratamento. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros sempre.

A dosagem diária ótima deve ser determinada por titulação cuidadosa de levodopa em cada paciente. A dose diária deve preferencialmente ser otimizada utilizando uma das quatro concentrações de comprimidos disponíveis (50/12,5/200 mg,

100/25/200 mg, 150/37,5/200 mg de levodopa/carbidopa/entacapona).

Os pacientes devem ser instruídos a tomar somente um comprimido de Stalevo® por administração de dose. Pacientes recebendo menos que 70 – 100 mg de carbidopa por dia são mais prováveis a sentir náusea e vômito. Considera-se que a dose máxima de Stalevo® é 10 comprimidos por dia para as concentrações de 50/12,5/200 mg, 100/25/200 mg e 150/37,5/200 mg, pois a experiência com a dosagem diária total maior que 200 mg de carbidopa é limitada, e além disso, a dose diária máxima recomendada de entacapona é 2000 mg. Dez (10) comprimidos de Stalevo® 150/37,5/200 mg correspondem a 375 mg de carbidopa por dia. Portanto, usando a dose máxima recomendada diariamente de 375 mg de carbidopa.

A dose máxima total diária de levodopa administrada na forma de Stalevo® não deve exceder 1500 mg.

Geralmente o Stalevo® é indicado a pacientes que já estão recebendo tratamento com doses padrões correspondentes de levodopa/inibidor DDC e entacapona.

Início da terapia com Stalevo®

Substituição da medicação de levodopa/inibidor DDC (carbidopa ou benserazida) e entacapona por Stalevo®

Usualmente Stalevo® é indicado para o uso em pacientes recebendo tratamento com doses correspondentes de levodopa/inibidor DDC e entacapona de liberação normal.

Assim como com levodopa/carbidopa, inibidores da monoamino oxidase não seletivos são contraindicados para uso com Stalevo®. Estes inibidores devem ser descontinuados pelo menos duas semanas antes de iniciar a terapia com Stalevo®. Stalevo® pode ser administrado concomitantemente com a dose recomendada pelo fabricante de inibidor da MAO com seletividade para MAO tipo B (por ex.: cloridrato de selegilina).

- a. Pacientes que estão atualmente recebendo tratamento com entacapona e preparações padrões de levodopa/carbidopa em doses equivalentes às concentrações dos comprimidos de Stalevo®, podem passar diretamente para os comprimidos de Stalevo® correspondentes, por exemplo:

levodopa/carbidopa	entacapona	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

- b. Ao iniciar a terapia com Stalevo® em pacientes recebendo atualmente tratamento com entacapona e levodopa/carbidopa em doses não equivalentes aos comprimidos de Stalevo® nas concentrações disponíveis (50/12,5/200 mg, 100/25/200 mg, 150/37,5/200 mg), a dosagem de Stalevo® deve ser cuidadosamente titulada para resposta clínica ótima. No início da terapia, a dose de Stalevo® deve ser ajustada para que corresponda o mais próximo possível da dose diária total de levodopa atualmente utilizada.
- c. Ao iniciar a terapia com Stalevo® em pacientes atualmente tratados com entacapona e levodopa/benserazida em formulação padrão, o tratamento deve ser interrompido por uma noite e o tratamento com Stalevo® iniciado na manhã seguinte. A terapia deve iniciar com uma dosagem de Stalevo® que seja a mesma quantidade de levodopa ou ligeiramente maior (5-10%).

Substituição para Stalevo® em pacientes não tratados atualmente com entacapona

Assim como ocorre com levodopa/carbidopa, inibidores da monoamino oxidase não-seletivos são contraindicados para uso com Stalevo®. Estes inibidores devem ser descontinuados pelo menos duas semanas antes de iniciar a terapia com Stalevo®. Stalevo® pode ser administrado concomitantemente com a dose recomendada pelo fabricante de inibidor da MAO com seletividade para MAO tipo B (por ex.: cloridrato de selegilina).

Iniciação de Stalevo® em dosagem correspondente ao tratamento atual pode ser considerada em alguns pacientes com doença de *Parkinson* e flutuações motoras de fim de dose, que não estão estabilizados com o tratamento atual de preparação padrão de levodopa/inibidor DDC. No entanto, uma transferência direta da levodopa/inibidor DDC para Stalevo® não é recomendada para pacientes que tenham discinesias ou cuja dose diária de levodopa seja acima de 800 mg. Nestes pacientes é aconselhável introduzir o tratamento com entacapona como uma medicação separada (comprimidos de entacapona) e ajuste da dose de levodopa se necessário, antes da substituição para Stalevo®.

A entacapona aumenta os efeitos da levodopa. Portanto, pode ser necessário, particularmente em pacientes com discinesia, reduzir a dosagem de levodopa por 10-30% dentro dos primeiros dias às primeiras semanas após início do tratamento com Stalevo®. A dose diária de levodopa pode ser reduzida, estendendo o intervalo entre as doses e/ou reduzindo a quantidade de levodopa por dose, de acordo com a condição clínica do paciente.

Ajuste de dose durante o curso do tratamento

Quando mais levodopa é requerida, um aumento na frequência de doses e/ou o uso de uma concentração alternativa de Stalevo® deve ser considerada, dentro das recomendações de dosagem.

Quando menos levodopa é requerida, a dosagem total diária de Stalevo® deve ser reduzida ou diminuindo a frequência de administração, ou estendendo o tempo entre as doses, ou ainda, diminuindo a concentração do Stalevo® na administração.

Se outro medicamento com levodopa for utilizado concomitantemente com comprimido de Stalevo[®], a dose máxima recomendada deve ser seguida.

Descontinuação da terapia com Stalevo[®]

Se o tratamento com Stalevo[®] (levodopa/carbidopa/entacapona) é descontinuado e o paciente passa para o tratamento com levodopa/inibidor DDC sem a entacapona, é necessário o ajuste de dose dos outros tratamentos antiparkinsonianos, especialmente levodopa, para atingir o nível suficiente de controle dos sintomas parkinsonianos (veja “Advertências e precauções - Rabdomiólise”).

Casos esporádicos de um complexo sintomático semelhante à Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) foi associado à redução de dose ou retirada de medicamentos com levodopa. Os pacientes devem ser observados cuidadosamente se uma redução abrupta ou a descontinuação de Stalevo[®] for necessária, especialmente se o paciente está recebendo neuroléptico. Se anestesia geral for necessária, Stalevo[®] pode ser continuado enquanto for permitido ao paciente a ingestão de fluidos e medicações orais. Se a terapia for interrompida temporariamente, o paciente deve ser observado em relação aos sintomas semelhantes aos da SNM e a dose usual diária pode ser administrada assim que o paciente for capaz de ingerir medicamentos orais.

Crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de Stalevo em crianças menores de 18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose de Stalevo[®] em pacientes idosos.

Insuficiência hepática

Recomenda-se cautela ao administrar Stalevo[®] em pacientes com obstrução biliar ou doença hepática incluindo insuficiência hepática leve a moderada. A redução de dose pode ser necessária (veja “Farmacocinética”).

Insuficiência renal

A insuficiência renal não afeta a farmacocinética de entacapona. Estudos específicos não são relatados nas farmacocinéticas de levodopa e carbidopa em pacientes com insuficiência renal, e Stalevo[®] deve portanto ser administrado com cuidado em pacientes com insuficiência renal grave, incluindo aqueles recebendo terapia de diálise (veja “Farmacocinética”).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos mais frequentemente relatados com o uso de Stalevo[®] são discinesias, ocorrendo em aproximadamente 19 % dos pacientes:

- sintomas gastrointestinais incluindo náusea e diarreia, ocorrendo em 15 e 12 % dos pacientes, respectivamente;
 - dores musculares, musculoesquelético e no tecido conjuntivo, ocorrendo em 12 % aproximadamente dos pacientes;
 - alteração de cor da urina para marrom-avermelhado (cromaturia) ocorre em aproximadamente 10 % dos pacientes;
- Eventos colaterais sérios como hemorragia gastrointestinal (incomum) e angioedema (raro) foram verificados nos estudos clínicos com Stalevo[®] ou entacapona associado com levodopa/ inibidor de DDC. Hepatite grave com características principais colestáticas, rabdomiólise e síndrome neuroléptica maligna podem ocorrer com Stalevo[®]. No entanto, nenhum caso foi identificado nos estudos clínicos.

As seguintes reações adversas, listadas na Tabela 1, foram agrupadas de dados de 11 estudos clínicos contendo 3.230 pacientes (1.810 tratados com Stalevo[®] ou entacapona combinada com levodopa/inibidor de DDC e 1.420 tratados com placebo combinado com levodopa/inibidor de DDC ou cabergolina combinada com levodopa/inibidor de DDC) e de dados pós-comercialização desde o lançamento da entacapona em combinação com levodopa/inibidor de DDC.

As reações adversas estão dispostas das mais frequentes para as menos e estimadas da seguinte forma: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100, < 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000, < 1/100$); rara ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis, uma vez que nenhuma estimativa proveniente de estudos clínicos ou epidemiológicos pode ser considerada válida).

Tabela 1

Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Comum	Anemia
Incomum	Trombocitopenia
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Comum	Perda de peso*, perda de apetite*
Distúrbios psiquiátricos	
Comum	Depressão, alucinação, estado de confusão*, sonhos anormais*, ansiedade e insônia
Incomum	Psicose e agitação*
Desconhecida	Tendências suicidas, síndrome de desregulação dopaminérgica
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Discinesia*
Comum	Parkinsonismo agravado (ex.: bradicinesia)*, tremor, fenômeno “on – off”, distonia, prejuízo mental (ex.: deficiência da memória, demência), sonolência, tontura*, dor de cabeça
Desconhecida	Síndrome neuroléptica málgna*
Distúrbios da visão	
Comum	Visão turva
Distúrbios cardíacos	
Comum	Doença cardíaca isquêmica, outros eventos que não infarto do miocárdio (ex.: angina pectoris)**, ritmo cardíaco irregular
Desconhecida	Infarto do miocárdio**
Distúrbios vasculares	
Comum	Hipotensão ortostática, hipertensão
Desconhecida	Hemorragia gastrointestinal
Distúrbios respiratórios, torácicas e do mediastino	
Comum	Dispneia
Distúrbios gastrointestinais	
Muito comum	Diarreia*, náusea*
Comum	Constipação*, vômito*, dispepsia, dor abdominal e desconforto*, boca seca*
Desconhecida	Cólica*, disfagia
Distúrbios hepatobiliares	
Incomum	Teste de função hepática anormal*
Desconhecida	Hepatite com característica coleostáticas preferencialmente (veja precauções)*
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Comum	Rash*, hiperidrose
Incomum	Descoloração que não da urina (ex.: pele, unha, cabelo, suor)*
Raro	Angioedema
Desconhecida	Urticária*
Distúrbios musculoesquelético e tecido conjuntivo	
Muito comum	Dor muscular, musculoesquelética e do tecido conjuntivo*
Comum	Espasmos musculares, artralgia
Desconhecida	Rabdomiólise*
Distúrbios renais e urinários	
Muito comum	Cromatúria*
Comum	Infecção do trato urinário
Desconhecida	Retenção urinária
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Comum	Dor no pescoço, edema periférico, queda, distúrbios de marcha, astenia, fadiga
Incomum	Mal-estar

* Reações adversas atribuídas a entacapona ou são mais frequentes (diferença de frequência de pelo menos 1 % nos resultados de estudos clínicos) com entacapona em relação à levodopa/inibidor de DDC isolados (Veja reações adversa selecionadas).

** As taxas de incidência de infarto de miocárdio e outros eventos relacionados a doença cardíaca isquêmica (0,43% e 1,54% respectivamente) são derivadas de uma análise de 13 estudos duplo-cegos envolvendo 2082 pacientes com flutuações motoras de final de dose recebendo entacapona.

Reações adversas selecionadas

Reações adversas mais frequentemente associadas à entacapona ou mais frequentes com o uso de entacapona do que levodopa/inibidor de DDC isolados são indicados com um asterisco na Tabela 1. Alguns destes eventos adversos demonstram um aumento da atividade dopaminérgica (ex.: discinesia, náusea ou vômito) e ocorre mais comumente no início do tratamento. Redução da dose de levodopa diminui a severidade e a frequência dessas reações dopaminérgicas. Poucas reações adversas são conhecidas por serem diretamente atribuídas ao princípio ativo entacapona, incluindo diarreia e coloração vermelho-amarronzada da urina. A entacapona, em alguns casos, causa descoloração da pele, unha, cabelo e suor. Outras reações adversas com asteriscos na Tabela 1 estão marcadas devido a maior frequência (com pelo menos 1 % de diferença na frequência) nos resultados do estudo clínico com entacapona do que com levodopa/inibidor de DDC individualmente ou casos de segurança reportados individualmente após a introdução de entacapona no mercado.

Convulsões ocorrem raramente com levodopa/carbidopa, no entanto a relação de causa com terapia de levodopa/carbidopa não foi estabelecida.

A síndrome de desregulação dopaminérgica (DDS) é um distúrbio de adicção observado em alguns pacientes tratados com levodopa/carbidopa. Os pacientes afetados apresentam um padrão compulsivo de utilização indevida de fármacos dopaminérgicos acima das doses adequadas para controlar os sintomas motores, que podem, em alguns casos, resultar em discinesias graves (ver “Advertências e Precauções”).

Distúrbios do controle do impulso: jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, gasto ou compra compulsiva, *binge eating* e compulsão alimentar podem ocorrer em pacientes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos dopaminérgicos contendo levodopa, inclusive Stalevo® (veja “Advertências e Precauções”).

Entacapona em associação com levodopa tem sido associada com casos isolados de sonolência diurna excessiva e episódios de sono súbito.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os dados de pós-comercialização incluem casos isolados de superdose nos quais as maiores doses diárias de levodopa e carbidopa relatadas foram de pelo menos 10.000 mg e 40.000 mg, respectivamente. Os sintomas e sinais agudos nestes casos de superdose incluíram agitação, estado de confusão, coma, bradicardia, taquicardia ventricular, respiração de *Cheyne-Stokes*, descoloração da pele, língua e conjuntiva e cromatúria. A manutenção da superdose aguda com Stalevo® é similar à superdose com levodopa. A pirodixina não é efetiva na reversão das ações do Stalevo®. A hospitalização é aconselhada e medidas gerais de suporte devem ser empregadas com lavagem gástrica imediata e doses repetidas de carvão em tempo extra. Isso pode acelerar a eliminação de entacapona em particular, diminuindo sua absorção/reabsorção do trato gastrointestinal. A adequação dos sistemas respiratório, circulatório e renal deve ser cuidadosamente monitorada e as medidas de suporte apropriadas devem ser empregadas. O monitoramento do ECG deve ser iniciado e o paciente cuidadosamente monitorado quanto a possíveis desenvolvimentos de arritmias. Se requerido, terapia antiarrítmica apropriada deve ser administrada. A possibilidade de que o paciente tenha tomado outras substâncias ativas em adição ao Stalevo® deve ser colocada em consideração. O valor da diálise no tratamento da superdose não é conhecido. É improvável que a hemodiálise e hemoperfusão reduzam os níveis de entacapona devido a sua forte ligação com as proteínas plasmáticas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

Reg. M.S.: 1.0047.0632

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 24/02/2021.

Registrado e Importado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920 Cambé – PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Fabricado por:

Orion Corporation

Espoo - Finlândia.

Embalado por:

Orion Corporation

Espoo - Finlândia.

Ou

Orion Corporation

Salo – Finlândia

(Vide cartucho)



Histórico de Alteração da Bula – Profissional da Saúde

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/12/2020	4326639208	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2020	2076578209	Transferência de Titularidade de Registro	08/09/2020	VERSÃO INICIAL	VPS 01	50mg + 12,5mg + 200mg 100mg + 25mg + 200mg 150mg + 37,5mg + 200mg comprimidos revestidos
24/02/2021	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2021	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS 02	50mg + 12,5mg + 200mg 100mg + 25mg + 200mg 150mg + 37,5mg + 200mg comprimidos revestidos