

STALEVO™

levodopa, carbidopa e entacapona

Forma farmacêutica e apresentações

Comprimidos revestidos. Embalagens com 10 ou 30 comprimidos revestidos de 50/12,5/200 mg; 100/25/200mg ou 150/37,5/200 mg.

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido revestido de 50/12,5/200 mg contém 50 mg de levodopa, 12,5 mg de carbidopa e 200 mg de entacapona.

Cada comprimido revestido de 100/25/200 mg contém 100 mg de levodopa, 25 mg de carbidopa e 200 mg de entacapona.

Cada comprimido revestido de 150/37,5/200 mg contém 150 mg de levodopa, 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 de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, polissorbato 80 e glicerol a 85%.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: STALEVO combina três substâncias ativas (levodopa/ carbidopa/ entacapona) em um único comprimido revestido, que são utilizadas no tratamento da doença de Parkinson, preferencialmente nas fases mais tardias da doença, onde a associação levopoda/carbidopa deixou de ter efeito satisfatório.

Cuidados de armazenamento: Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Prazo de validade: A data de validade está impressa no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

Gravidez e lactação: STALEVO é contra-indicado durante a gravidez e a amamentação. Portanto, informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término e se está amamentando.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico, pois pode ser necessário ajustar a dose dos outros tratamentos antiparkinsonianos, especialmente da levodopa, para alcançar um nível suficiente de controle dos sintomas parkinsonianos. A descontinuação abrupta de STALEVO e de outros medicamentos antiparkinsonianos pode resultar em efeitos indesejáveis, tais como rigidez muscular grave, febre alta e consciência alterada.

Reações adversas: Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. Poderão ser observados movimentos involuntários, náuseas, mudanças mentais, depressão, insônia, alucinações, sonhos desagradáveis, agravamento dos sintomas da doença de Parkinson, alteração da cor da urina, tonturas, diarreia, dor abdominal, constipação e boca seca.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico se estiver tomando ou recentemente tomou qualquer outro medicamento, mesmo aqueles sem prescrição médica.

Embora não tenha casos relatados, STALEVO pode aumentar os efeitos terapêuticos e colaterais de outros medicamentos, tais como inibidores da MAO-A, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção de noradrenalina (exemplos: desipramina, maprotilina e venlafaxina).

Podem aumentar os efeitos terapêuticos e colaterais de drogas metabolizadas pela COMT, tais como rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa e apomorfina.

Algumas drogas podem reduzir o efeito terapêutico da levodopa presente no STALEVO. Isto inclui fenotiazidas e butirofenonas; metoclopramida; fenitoína e papaverina. Portanto, o médico deve ser informado caso se inicie o uso dessas drogas e/ou se observe uma perda de resposta terapêutica ao STALEVO com essas drogas.

STALEVO pode prejudicar a absorção de ferro no trato gastrointestinal. Portanto, STALEVO e medicamentos contendo ferro devem ser tomados pelo menos com 2-3 horas de diferença.

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Contra-indicações e precauções: STALEVO é contra-indicado em casos de hipersensibilidade aos componentes ativos e outros ingredientes da formulação. Em casos de insuficiência hepática,

glaucoma de ângulo estreito, feocromocitoma (um tumor da glândula supra-renal), uma vez que isso pode aumentar o risco de reações graves de hipersensibilidade. Em pacientes que estejam tomando certos tipos de antidepressivos (inibidores seletivos da MAO-A e MAO-B simultaneamente, ou inibidores não-seletivos da MAO). Pacientes com história de síndrome neuroléptica maligna e/ou rabdomiólise não-traumática (forma rara de distúrbio muscular).

Não deve ser usado durante a gravidez e lactação.

Durante o tratamento, o paciente deve ter cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Classe terapêutica: antiparkinsonianos.

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 dos efeitos indesejáveis, 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. Conseqüentemente, a resposta clínica para cada dose de levodopa é estendida.

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.

Farmacocinética

Características gerais das substâncias ativas

Absorção/Distribuição

Existem variações substanciais inter e intra-individuais na absorção de levodopa, carbidopa e entacapona. A levodopa e a entacapona são rapidamente absorvidas e eliminadas. A carbidopa é absorvida e eliminada ligeiramente mais lenta quando comparada à levodopa. 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. Refeições ricas em aminoácidos neutros podem retardar e diminuir a absorção de levodopa. O alimento não afeta significativamente a absorção de entacapona. Os volumes de distribuição da levodopa (Vd 0,36 – 1,6 L/kg) e da entacapona (Vd_{ss} 0,27 L/kg) são moderadamente pequenos; não há dados disponíveis para carbidopa.

A levodopa é ligada às proteínas do plasma somente em uma menor extensão (cerca de 10-30%), enquanto que a carbidopa é ligada em aproximadamente 36% e a entacapona é ligada extensivamente (cerca de 98%), principalmente à albumina sérica. Em concentrações terapêuticas, entacapona não desloca outras substâncias ativas extensivamente ligadas (por ex. varfarina, ácido salicílico, fenilbutazona ou diazepam), e nem é deslocada por qualquer uma destas substâncias em concentrações terapêuticas ou maiores.

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, os quais são excretados na urina como glicuronídeos e compostos não conjugados. A carbidopa inalterada responde por 30% da excreção urinária total.

A entacapona é quase completamente metabolizada antes da excreção via urina (10 a 20%) e biliar/fecal (80 a 90%). A principal via metabólica é a glucuronidação da entacapona e do seu metabólito ativo, o isômero *cis*, que ocorre em cerca de 5% da quantidade total no plasma.

A depuração total de levodopa está entre 0,55 – 1,38 L/kg/h, e a 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 (IC₅₀ ~ 4 µM). 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

Em pacientes idosos nos quais foram administrados levodopa sem carbidopa e entacapona, a absorção é maior e a eliminação é mais lenta do que em indivíduos mais jovens. No entanto, quando combinado com carbidopa, a absorção de levodopa é similar nos pacientes jovens e idosos, embora a AUC seja ainda 1,5 vezes maior nos idosos devido ao decréscimo da atividade DDC e da depuração menor causada pelo envelhecimento. Não existem diferenças significantes na AUC da carbidopa ou entacapona entre indivíduos mais jovens (45 – 64 anos) e idosos (65 – 75 anos).

Sexo

Em estudos farmacocinéticos com STALEVO, a biodisponibilidade de levodopa é maior em mulheres do que nos homens, primariamente devido à diferença de peso corpóreo, enquanto que para carbidopa e entacapona não há diferença por causa do sexo.

Insuficiência hepática

O metabolismo de entacapona é retardado em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, levando a um aumento na concentração plasmática de entacapona nas fases de

absorção e eliminação (veja “Posologia” e “Contra-indicações”). 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.

Insuficiência renal

A insuficiência renal não afeta a farmacocinética da entacapona. 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”).

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, diminuição do peso do feto e 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.

Indicações

STALEVO é indicado na Doença de Parkinson preferencialmente nas fases mais tardias da doença, onde a associação levodopa/carbidopa deixou de ter efeito satisfatório.

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.

Contra-indicações

- *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.: fenzolamina, tranilcipromina).*
- *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).*
- *Se a paciente estiver grávida ou amamentando.*

Precauções e advertências

STALEVO não é recomendado para o tratamento de pacientes com reações extrapiramidais induzidas por drogas.

STALEVO deve ser administrado com cautela em pacientes com 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.

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 anti-social sério. Pacientes com psicoses anteriores ou atuais devem ser tratados com cautela.

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.

Pacientes com glaucoma de ângulo amplo crônicos podem ser tratados com STALEVO com cautela, desde que a pressão intra-ocular seja bem controlada e o paciente seja monitorado cuidadosamente quanto a alterações de pressões intra-oculares.

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

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”).

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

Rabdomiólise secundária à discinesia grave ou síndrome neuroléptica maligna (SNM) têm sido observadas raramente em pacientes com doença de Parkinson. Casos isolados de rabdomiólise foram relatados com o uso de entacapona. SNM, incluindo rabdomiólise e hipertermia, é caracterizado por sintomas motores (rigidez, mioclonia, tremor), alterações da condição mental (por ex.: agitação, confusão, coma), hipertermia, disfunção autonômica (taquicardia, pressão sangüínea instável) e creatina fosfoquinase sérica elevada. Em casos individuais, somente alguns desses sintomas e/ou achados serão evidentes. O diagnóstico precoce é importante para o gerenciamento apropriado da SNM. Uma síndrome semelhante à SNM incluindo rigidez muscular, temperatura corporal elevada, mudanças mentais e aumento da creatina fosfoquinase sérica tem sido relatada com retirada abrupta dos agentes antiparkinsonianos. Casos isolados de SNM foram relatados especialmente após a redução abrupta ou descontinuação de entacapona.

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 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.

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

Para pacientes com diarreia, o acompanhamento do peso é recomendado para evitar o decréscimo do peso potencial excessivo.

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.

Jogo patológico, aumento de libido e hipersexualidade foram relatados em pacientes com doença de Parkinson tratados com agonistas dopaminérgicos e outras substâncias dopaminérgicas incluindo STALEVO.

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

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"). O risco potencial em humanos é desconhecido. STALEVO não deve ser usado durante a gravidez.

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.

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 "Precauções e advertências").

Interações medicamentosas e outras formas de interações

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. 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 sadios. 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 recaptção de noradrenalina tais como desipramina, maprotilina e venlafaxina e medicamentos que são metabolizados pela COMT (por ex. compostos com estrutura do catecol: rimiterol, 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 “Contra-indicações” e “Precauções e advertências”).

Outras substâncias ativas

Antagonistas dos receptores de dopamina (por ex.: alguns antipsicóticos e antieméticos), fenitoína 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 sadios, 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 aumentou em média 13%

[Cl₉₀ 6–19%]. Desta forma, o controle de INR é recomendado quando STALEVO é iniciado em pacientes que estejam recebendo varfarina.

Outras formas de interações

Desde que 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 gastrintestinal. 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).

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 é antecipado a concentrações terapêuticas dos medicamentos. Até o momento, não há indicações de tais interações.

Reações adversas

As seguintes reações adversas foram relatadas para levodopa/carbidopa e para entacapona usada em combinação com levodopa/inibidor DDC.

levodopa/carbidopa

As reações adversas que ocorrem freqüentemente com levodopa/carbidopa são aquelas decorrentes da atividade neurofarmacológica central da dopamina. Estas reações geralmente podem ser diminuídas pela redução da dosagem de levodopa. As reações adversas mais comuns são as discinesias incluindo a coreiforme, a distônica e outros movimentos involuntários. Contrações musculares e blefaroespasmos podem ser considerados os primeiros sinais para a redução da dose de levodopa. Náusea, também relatada pelo aumento da atividade dopaminérgica central, é uma reação adversa comum da levodopa/carbidopa.

Outros efeitos associados à terapia com levodopa/carbidopa são mudanças mentais, incluindo sintomas paranóides e episódios psicóticos; depressão, com ou sem desenvolvimento de tendências suicidas; e disfunção cognitiva. Adicionando a entacapona à terapia com levodopa/inibidor DDC (carbidopa ou benserazida), ou seja, início do tratamento com STALEVO em um paciente que não fazia uso da entacapona, pode agravar algumas dessas mudanças mentais (veja tabela, “Distúrbios psiquiátricos”).

Os efeitos adversos menos freqüentes da terapêutica de levodopa/carbidopa são irregularidades no ritmo cardíaco e/ou palpitações, episódios hipotensivos ortostáticos, episódios bradicinéticos (o fenômeno "ON/OFF"), perda de apetite, vômitos, vertigem e sonolência.

Sangramento gastrointestinal, desenvolvimento de úlcera duodenal, pressão arterial alta, inflamação das veias das pernas, leucopenia, anemia hemolítica e não hemolítica, trombocitopenia, agranulocitose, dor no peito, dispnéia e parestesia têm ocorrido raramente com levodopa/carbidopa.

Convulsões têm ocorrido raramente com levodopa/carbidopa; entretanto, uma relação causal com a terapia levodopa/carbidopa não foi estabelecida.

Foi relatado pacientes com doença de Parkinson tratados com agonistas dopaminérgicos e outras substâncias dopaminérgicas incluindo STALEVO, especialmente em altas doses, exibindo sinais de jogo patológico, aumento da libido e hipersexualidade geralmente reversíveis com a redução da dose ou descontinuação do tratamento.

Outras reações adversas que têm sido relatadas com levodopa e pode, portanto, também ser consideradas reações adversas potenciais do STALEVO, incluem:

- Distúrbios no metabolismo e nutricionais: ganho ou perda de peso, edema.
- Distúrbios psiquiátricos: confusão, insônia, pesadelo, alucinações, desilusões, agitação, ansiedade, euforia.
- Distúrbios do sistema nervoso: ataxia, dormência, aumento do tremor das mãos, contração muscular, câibra, ativação da síndrome de Horner latente. Quedas e anormalidades no modo de andar também são efeitos adversos potenciais.
- Distúrbios no olho: diplopia, visão borrada, pupila dilatada, crises oculogíricas.
- Distúrbios gastrointestinais: boca seca, gosto amargo, sialorréia, disfagia, bruxismo, soluços, angústia e dor abdominal, constipação, diarreia, flatulência, sensação de queimação na língua.
- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: vermelhidão, aumento do suor, suor escurecido, rash, perda de cabelo.
- Distúrbios renal e urinário: retenção urinária, incontinência urinária, urina escura, priapismo.
- Outras: fraqueza, desmaio, fadiga, dor de cabeça, rouquidão, mal-estar, rubores quentes, senso de estimulação, respiração padrão anormal, síndrome neuroléptica maligna, melanoma maligno.

entacapona:

As reações adversas mais freqüentes causadas pela entacapona relacionam-se ao aumento da atividade dopaminérgica e ocorre mais comumente no início do tratamento. A redução da dosagem de levodopa diminui a gravidade e a freqüência das reações. A outra maior classe de reações adversas são os sintomas gastrointestinais, incluindo por exemplo náusea, vômito, dor abdominal, constipação e diarreia. Uma inofensiva mudança de cor da urina para marrom avermelhada é também comumente relatada com entacapona.

As seguintes reações adversas, listadas na tabela abaixo, têm sido acumuladas de estudos clínicos com entacapona como adjuvante à levodopa/inibidor DDC e desde a introdução da entacapona no mercado para uso combinado de entacapona com levodopa/inibidor DDC.

As reações adversas estão dispostas das mais freqüentes 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 ($< 1/10.000$), desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis, uma vez que nenhuma estimativa proveniente de estudos clínicos ou epidemiológicos pode ser considerada válida). Dentro de cada grupo de freqüência, as reações adversas estão colocadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela: Reações adversas de estudos clínicos com entacapona como um adjunto à levodopa/inibidor DDC e de experiência pós-marketing.

Distúrbios psiquiátricos	
Comuns	Insônia, alucinações, confusão, pesadelos
Muito rara	Agitação
Distúrbios no sistema nervoso	
Muito comum	Discinesia
Comuns	Agravamento do parkinsonismo, vertigem, distonia, hipercinesia
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	Náusea
Comuns	Diarréia, dor abdominal, boca seca, constipação, vômito
Muito rara	Anorexia, colite
Distúrbios hepato-biliares	
Raras	Testes anormais da função hepática
Desconhecidas	Hepatite com características colestáticas
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele	
Rara	Rash maculopapular ou eritematoso
Muito rara	Urticária
Desconhecidas	Descoloração da pele, cabelos, barba e unhas
Distúrbios renais e urinários	
Muito comum	Mudança de cor da urina
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Comuns	Fadiga, aumento da transpiração, queda

Muito rara	Diminuição do peso
------------	--------------------

A entacapona usada em combinação com levodopa tem sido associada com casos isolados de sonolência diurna excessiva e episódios de início de sono repentino (veja “Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas”).

Casos isolados de síndrome neuroléptica maligna (SNM) foram relatadas, especialmente após redução abrupta ou descontinuação de entacapona e outras medicações dopaminérgicas.

Casos isolados de rabdomiólise foram relatados.

Testes laboratoriais

As seguintes anormalidades laboratoriais têm sido relatadas no tratamento com levodopa/carbidopa e deve, portanto, ser trazido em mente quando os pacientes forem tratados com STALEVO.

Comumente, os níveis de nitrogênio da uréia sangüínea, creatinina e ácido úrico são menores durante a administração de levodopa/carbidopa do que com levodopa sozinha. Anormalidades transitórias incluem valores elevados de uréia sangüínea, AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, bilirrubina e fosfatase alcalina.

Diminuição de hemoglobina, hematócrito, elevação de glicose sérica e células brancas do sangue, bactéria e sangue na urina têm sido relatados.

Testes Coombs positivos têm sido relatados, para levodopa/carbidopa e para levodopa sozinha, mas a anemia hemolítica é extremamente rara.

A levodopa/carbidopa pode causar resultado falso-positivo quando uma sonda é utilizada no teste para cetona urinária; esta reação não é alterada pela fervura da amostra de urina. O uso de glicose oxidase pode dar resultados falso-negativos para glicosúria.

Posologia

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 três concentrações de comprimidos disponíveis (50/12,5/200 mg, 100/25/200 mg ou 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, 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.

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

Assim como com levodopa/carbidopa, inibidores da monoamino oxidase não-seletivos são contraindicados para uso com STALEVO. Estes inibidores devem ser descontinuados a 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, pacientes que estão tomando um comprimido de levodopa/carbidopa 50/12,5 mg com um comprimido de entacapona 200 mg, 4 vezes ao dia, pode substituir para um comprimido de STALEVO 50/12,5/200 mg, 4 vezes ao dia.
- 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 ou 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 contra-indicados para uso com STALEVO. Estes inibidores devem ser descontinuados a 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 “Precauções e advertências - Rabdomiólise”).

Crianças e adolescentes

STALEVO não é recomendado para uso em crianças abaixo de 18 anos devido a falta de dados sobre segurança e eficácia.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose de STALEVO em pacientes idosos.

Insuficiência hepática

Recomenda-se cautela ao administrar STALEVO em pacientes com 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”).

Superdose

A manutenção da superdose aguda com STALEVO é similar à superdose com levodopa. 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 gastrintestinal. A adequação dos sistemas respiratório, circulatório e renal devem ser cuidadosamente monitorados 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.

ATENÇÃO: ESTE É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU DESCONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Reg. MS. - 1.0068.0962

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

Fabricado por: Orion Corporation, Espoo, Finlândia.

Importado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62

Indústria Brasileira

TM = Marca depositada em nome da Orion Corporation, Finlândia.



BPI 09.06.2008

2008-PSB/GLC-0137-s