

## 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 férrico amarelo, óxido férrico vermelho, polissorbato 80 e glicerol a 85%.

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Ação esperada do medicamento:** A doença de Parkinson é um distúrbio do sistema nervoso. Ela é causada por falta de dopamina, uma substância natural que é produzida no cérebro. A dopamina transmite mensagens na parte do cérebro que controla o movimento muscular. Quando se produz dopamina em quantidade muito pequena, ocorrem problemas de movimento. A levodopa age aumentando o nível de dopamina no cérebro.

STALEVO combina três substâncias ativas (levodopa/ carbidopa/ entacapona) em um único comprimido revestido, sendo indicado no tratamento de doentes 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 associado a inibidor da dopa descarboxilase (DCC).

STALEVO ajuda no alívio dos sintomas da doença de *Parkinson*, como tremores dos membros, rigidez e lentidão dos movimentos, o que dificulta a realização das atividades diárias normais.

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

**Prazo de validade:** Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não utilize o produto após a data de validade.

**Gravidez e lactação:** Se você está grávida ou pensa que pode estar grávida, não tome STALEVO antes de consultar o seu médico. STALEVO não deve ser usado durante a gravidez, exceto quando claramente necessário. O seu médico irá discutir com você o risco potencial de tomar STALEVO durante a gravidez. Portanto, informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término e se está amamentando. Você não deve amamentar enquanto estiver sob tratamento com STALEVO.

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

**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 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 recaptação 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 buturofenonas; 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 seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

**Contraindicações e precauções:** STALEVO é contraindicado 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.

STALEVO pode diminuir a pressão arterial, o que pode fazer você sentir tonturas ou vertigens. Portanto, seja cuidadoso quando dirigir veículos ou quando utilizar ferramentas ou máquinas. Se você se sentir muito sonolento, ou se, às vezes, pegar no sono subitamente, não deve conduzir ou fazer qualquer outra coisa em que você precise estar alerta. Consulte o seu médico para maiores informações. Caso contrário, você pode se colocar e colocar os outros em risco de lesão grave ou morte.

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

Siga rigorosamente as instruções do seu médico sobre quando e como utilizar STALEVO, outros medicamentos contendo levodopa, carbidopa e outros antiparkinsonianos.

A saliva, urina ou suor podem apresentar coloração escura (marrom avermelhada ou preta) após a ingestão de STALEVO. Embora essa coloração seja clinicamente insignificante, o vestuário pode ficar descolorido.

Os seguintes fatores podem reduzir a eficácia clínica de levodopa, carbidopa-levodopa e consequentemente a terapia com STALEVO:

- Mudança na dieta com ingestão de alimentos com alto teor de proteínas: pode ocorrer retardo da absorção da levodopa e redução da sua concentração na circulação.
- Acidez excessiva, que também atrasa o esvaziamento gástrico: atraso da absorção da levodopa.
- Ingestão de sais de ferro (como muitos polivitamínicos e poliminerais): pode reduzir a quantidade de dopamina disponível no organismo.

Durante o tratamento com STALEVO podem ocorrer alucinações, desenvolvimento de hipotensão postural (ortostática) com ou sem sintomas como tonturas, náuseas, desmaios e sudorese. Hipotensão pode ocorrer mais frequentemente durante o início da terapia ou quando a dosagem de levodopa diária total é aumentada. Dessa forma, não se deve levantar rapidamente quando estiver sentado ou deitado, especialmente após períodos prolongados e, especialmente no início do tratamento com STALEVO.

A utilização de outros depressores do sistema nervoso central em combinação com STALEVO pode ocasionar efeito sedativo aditivo.

Pode ocorrer aumento da discinesia (movimentos involuntários anormais e repetitivos) durante tratamento com STALEVO, podendo ser necessário reduzir a dose do produto.

Houve relatos de pacientes que experimentaram intensos impulsos para jogar, impulsos sexuais aumentados e outros impulsos intensos com incapacidade de controlar esses impulsos ao tomar um ou mais medicamentos que aumentam o tono dopaminérgico central, e que geralmente são usados para o tratamento da doença de *Parkinson*, incluindo STALEVO. Embora não esteja provado que as medicações causaram esses eventos, foi relatado que esses impulsos parecem ter cessado em alguns casos, quando a dose foi reduzida ou o quando o medicamento foi interrompido. O médico prescritor deve perguntar aos pacientes sobre o desenvolvimento de novos impulsos ou aumento de impulsos já existentes relacionados a jogos de azar, impulsos sexuais ou outros impulsos ao ser tratado com STALEVO. Informe seu médico se apresentar novos impulsos ou aumento de impulso para jogar, aumento de impulsos sexuais ou outros impulsos intensos durante tratamento com Stalevo. Os médicos devem considerar a redução da dose ou a interrupção da medicação se um paciente desenvolve tais impulsos, durante tratamento com STALEVO.

**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 (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 dos efeitos indesejáveis, tais como náusea, são reduzidas.

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 plasmático 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.

## 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<sub>95%</sub> 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<sub>95%</sub> 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 intraindividuais na absorção de levodopa, carbidopa e entacapona, particularmente em relação a C<sub>max</sub>. A levodopa e a entacapona são rapidamente absorvidas e eliminadas. A carbidopa é absorvida e eliminada ligeiramente mais lento 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)**

<b>Dose do comprimido</b>	<b>AUC<sub>0-∞</sub> (ng.h/mL)</b>	<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>T<sub>max</sub> (h)</b>
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 ± 0,7

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 plasmática apenas em uma pequena extensão (aproximadamente 10-30%).

O volume de distribuição de levodopa ( $V_d$  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 alcançada 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 à 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  $\mu$ g/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 ( $V_{d_{ss}}$  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-metóxi-4-hidroxifenilpropiónico e ácido alfa-metil-3,4-diidroxifenilpropiónico), 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<sub>50</sub> ~ 4 µM). 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<sub>max</sub> de levodopa entre os pacientes mais jovens (45-60 anos) e os idosos (60-75 anos).

#### *Carbidopa*

Não há diferenças significantes na C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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*, 7 pacientes com doença hepática tiveram insuficiência hepática leve e 3 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 2 vezes a dose máxima recomendada em humanos de carbidopa e aproximadamente 5 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<sub>s</sub> 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<sub>s</sub> 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<sub>s</sub>\_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.

### **Indicações**

STALEVO combina três substâncias ativas (levodopa / carbidopa / entacapona) em um único comprimido revestido, sendo indicado no tratamento de doentes 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.

### **Contraindicações**

- *Hipersensibilidade aos componentes ativos e outros ingredientes da formulação.*
- *Insuficiência hepática grave.*
- *Glaucoma de ângulo estreito.*
- *Feocromocitoma (um tumor da glândula suprarrenal).*
- *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 melanoma 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.*

## **Precauções e advertências**

### 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 antissocial 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 D<sub>2</sub>, deve ser feita com cautela e os pacientes cuidadosamente observados quanto à perda do efeito antiparkinsoniano ou piora dos sintomas parkinsonianos.*

### Glaucoma

*Pacientes com glaucoma de ângulo amplo crônicos 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 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, 7 (1,2%) com diarreia leve a moderada e 3 (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.*

#### Comportamento compulsivo

*Jogo patológico, aumento de libido e hipersexualidade foram relatados em pacientes com doença de Parkinson tratados com agonistas dopaminérgicos e outros tratamentos dopaminérgicos incluindo STALEVO.*

#### 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, malabsorção 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 estejam 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 (2 a aproximadamente 6 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 co-administração 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 casos individuais em 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 de risco C, portanto, 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.

### **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 evitariam 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 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 recaptação 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 “Contraindicações” e “Precauções e advertências”).

### *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 sadios, entacapona não alterou o nível plasmático de S-varfarina, enquanto que a AUC para R-varfarina aumentou em média 18% [CI<sub>90</sub> 11–26%]. Os valores de INR aumentaram em média 13% [CI<sub>90</sub> 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*

Como 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 co-administração 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.

#### **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 frequentemente 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.*

*As seguintes outras reações adversas foram relatadas com carbidopa-levodopa:*

**Corpo como um todo:** dor no peito, astenia.

**Cardiovascular:** irregularidades cardíacas, hipotensão, efeitos ortostáticos incluindo hipotensão ortostática, hipertensão, síncope, flebites, palpitação.

**Gastrintestinal:** saliva escura, sangramento gastrintestinal, desenvolvimento de úlcera duodenal, anorexia, vômito, diarreia, constipação, dispepsia, boca seca, alteração do paladar.

**Hematológica:** agranulocitose, anemia hemolítica e não-hemolítica, trombocitopenia, leucopenia.

**Hipersensibilidade:** angioedema, urticária, prurido, púrpura de Henoch-Schönlein, lesões vesiculares (incluindo reações tipo pênfigo).

**Músculo esquelético:** dor nas costas, dor nos ombros, câimbras musculares

**Sistema nervoso / psiquiátrico:** episódios psicóticos incluindo ilusões, alucinações e ideação paranoide, síndrome neuroléptica maligna (veja "Precauções e advertências"), episódios de bradicinesia (fenômeno "on-off"), disfunção cognitiva, confusão, agitação, tontura, sonolência, anormalidades de sonhos incluindo pesadelos, insônia, parestesia, cefaleia, depressão com ou sem desenvolvimento de tendências suicidas, demência, aumento da libido. As convulsões também ocorreram, entretanto, uma relação causal com a carbidopa-levodopa não foi estabelecida.

**Respiratório:** dispneia, infecção respiratória superior

**Pele:** rash, aumento da sudorese, alopecia, suor escuro

**Urogenital:** infecção do trato urinário, frequência urinária, urina escura

**Testes laboratoriais:** hemoglobulinas e hematócritos reduzidos, anormalidades na fosfatase alcalina, transaminase glutâmico oxalacética sérica (TGOS) ou aspartato aminotransferase (AST), transaminase glutâmico pirúvica sérica (TGPS) ou alanina transaminase (ALT), desidrogenase láctica, bilirrubina, nitrogênio da ureia sanguínea, teste de Coombs, glicose sérica elevada, leucócitos, bactéria e sangue na urina.

Outras reações adversas que têm sido relatadas com levodopa sozinha e com várias formulações de carbidopa-levodopa e podem, portanto, também ser consideradas reações adversas potenciais do STALEVO, incluem:

**Corpo como um todo:** dor e distúrbio abdominal, fadiga

**Cardiovascular:** infarto do miocárdio

**Gastrintestinal:** dor gastrintestinal, disfagia, sialorreia, flatulência, bruxismo, sensação de queimação da língua, azia e soluço

**Metabólico:** edema, ganho de peso, perda de peso

**Músculo esquelético:** dor nas pernas

**Sistema nervoso / psiquiátrico:** ataxia, distúrbio extrapiramidal, desmaio, ansiedade, anormalidade ao caminhar, nervosismo, redução da acuidade mental, problema de memória,

*desorientação, euforia, blefarospasmo (que pode ser entendido como um sinal inicial do excesso de dosagem, consideração da redução da dose pode ser feita neste momento), trismo, aumento do tremor, dormência, contração muscular, ativação da síndrome latente de Horner, neuropatia periférica.*

**Respiratório:** dor na faringe, tosse

**Pele:** melanoma maligno (veja “Precauções e advertências”), rubor

**Sentidos especiais:** crises oculogíricas, diplopia, visão embaçada, dilatação da pupila

**Urogenital:** retenção urinária, incontinência urinária, priapismo

**Miscelâneas:** padrão de respiração anormal, desmaio, rouquidão, mal-estar, rubores quentes, senso de estimulação

**Testes laboratoriais:** redução da contagem das células brancas e potássio sérico, aumento da creatinina sérica e ácido úrico, proteína e glicose na urina.

#### entacapona:

*As reações adversas mais frequentes 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 frequência das reações. A outra maior classe de reações adversas são os sintomas gastrintestinais, 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.*

*Aproximadamente 14% dos 603 pacientes que receberam entacapona no estudo clínico duplo-cego, placebo-controlado, descontinuaram o tratamento devido aos eventos adversos comparado a 9% dos 400 pacientes que receberam placebo. As causas mais frequentes de descontinuação em ordem decrescente são: razões psiquiátricas (2% vs 1%), diarreia (2% vs 0%), discinesia/hipercinesia (2% vs 1%), náusea (2% vs 1%), dor abdominal (1% vs 0%), e agravamento dos sintomas da doença de Parkinson (1% vs 1%). Os eventos adversos identificados em pelo menos 1% dos 603 pacientes, com incidências maiores do que com placebo e que não foram capturados na tabela de frequência abaixo, que combina tanto as experiências de estudos clínicos quanto de pós-comercialização, são: dor nas costas (6% vs 3%), hipocinesia (9% vs 8%), ansiedade (2% vs 1%), sonolência (2% vs 0%), alteração de paladar (1% vs 0%), dispepsia (2% vs 1%), flatulência (2% vs 0%), gastrite (1% vs 0%), distúrbios gastrintestinais (1% vs 0%), dispneia (3% vs 1%), púrpura (2% vs 1%), astenia (2% vs 1%) e infecção bacteriana (1% vs 0%).*

*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 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 ( $< 1/10.000$ ), 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 frequência, 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.**

<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
Comuns	Insônia, alucinações, confusão, pesadelos, agitação
<b>Distúrbios no sistema nervoso</b>	
Muito comum	Discinesia, agravamento do parkinsonismo
Comuns	Vertigem, distonia, hipercinesia
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Comum	Eventos relacionados à doença cardíaca isquêmica exceto infarto do miocárdio* (ex. angina pectoris)
Incomum	Infarto do miocárdio*
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Muito comum	Náusea
Comuns	Diarreia, dor abdominal, boca seca, constipação, vômito
Muito rara	Anorexia, colite
<b>Distúrbios hepato-biliares</b>	
Raras	Testes anormais da função hepática
Desconhecidas	Hepatite com características colestáticas
<b>Distúrbios do tecido subcutâneo e pele</b>	
Rara	Rash maculopapular ou eritematoso
Muito rara	Urticária
Desconhecidas	Descoloração da pele, cabelos, barba e unhas
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	
Muito comum	Mudança de cor da urina
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	
Comuns	Fadiga, aumento da transpiração, queda
Incomum	Diminuição do peso

*\* 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.*

*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.*

*Casos isolados de angioedema foram relatados após início do tratamento com STALEVO.*

### 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 ureia sanguínea, creatinina e ácido úrico são menores durante a administração de levodopa/carbidopa do que com levodopa sozinha. Anormalidades transitórias incluem valores elevados de ureia sanguínea, 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 tem sido relatada.*

*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.*

*Casos de feocromocitoma falsamente diagnosticada em pacientes em terapia com carbidopa-levodopa foram relatados muito raramente. Deve-se ter cautela ao interpretar os níveis plasmáticos e na urina de catecolamina e seus metabólitos em pacientes em terapia com carbidopa-levodopa.*

*A entacapona é um quelante de ferro. O impacto da entacapona no armazenamento de ferro no corpo é desconhecido, entretanto, uma tendência em direção à redução da concentração de ferro sérico foi notada em estudos clínicos. Em um estudo clínico controlado, os níveis de ferritina sérica (como marcador de deficiência de ferro e anemia subclínica) não foram alterados com a entacapona comparada ao placebo após um ano de tratamento e não há diferenças nas taxas de anemia ou na redução dos níveis de hemoglobina.*

## 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 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. 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 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:

<b>levodopa/carbidopa</b>	<b>entacapone</b>	<b>STALEVO equivalente</b>
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 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 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).

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”).

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*

STALEVO não é recomendado para uso em crianças abaixo de 18 anos devido à 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 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”).

### **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 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. É improvável que a hemodiálise e hemoperfusão reduzam os níveis de entacapona devido a sua forte ligação com as proteínas plasmáticas.

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

### **SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

MS. - 1.0068.0962

Farm. Resp.: Bárbara Santos de Sousa - CRF-SP 24.844

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

**Importado por:** Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 – São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Orion Corporation, Espoo, Finlândia.

® = Marca registrada de Orion Corporation, Finlândia.



BPI 12.11.09

2009-PSB/GLC-0213-s