

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hopledo 140 mg/35 mg cápsulas de liberação modificada
Hopledo 210 mg/52,5 mg cápsulas de liberação modificada
Hopledo 280 mg/70 mg cápsulas de liberação modificada
Hopledo 350 mg/87,5 mg cápsulas de liberação modificada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Hopledo 140 mg/35 mg cápsulas de liberação modificada

Cada cápsula de liberação modificada contém 140 mg de levodopa e carbidopa mono-hidratada, equivalente a 35 mg de carbidopa

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula de liberação modificada contém 0,0024 mg de propilenoglicol

Hopledo 210 mg/52,5 mg cápsulas de liberação modificada

Cada cápsula de liberação modificada contém 210 mg de levodopa e carbidopa mono-hidratada, equivalente a 52,5 mg de carbidopa

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula de liberação modificada contém 0,0027 mg de propilenoglicol

Hopledo 280 mg/70 mg cápsulas de liberação modificada

Cada cápsula de liberação modificada contém 280 mg de levodopa e carbidopa mono-hidratada, equivalente a 70 mg de carbidopa

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula de liberação modificada contém 0,0036 mg de propilenoglicol

Hopledo 350 mg/87,5 mg cápsulas de liberação modificada

Cada cápsula de liberação modificada contém 350 mg de levodopa e carbidopa mono-hidratada, equivalente a 87,5 mg de carbidopa

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula de liberação modificada contém 0,0045 mg de propilenoglicol

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula de liberação modificada.

Hopledo 140 mg de levodopa e 35 mg de carbidopa, cápsulas de liberação modificada

Cápsulas com corpo branco opaco e tampa amarela opaca. Corpo impresso com “140” a tinta preta e tampa impressa com “IPX203” a tinta branca. As cápsulas cheias têm 18 mm x 6 mm e contêm granulado e esferas de cor branca a esbranquiçada.

Hopledo 210 mg de levodopa e 52,5 mg de carbidopa, cápsulas de liberação modificada

Cápsulas com corpo branco opaco e tampa verde opaca. Corpo impresso com “210” a tinta preta e tampa impressa com “IPX203” a tinta branca. As cápsulas cheias têm 20 mm x 7 mm e contêm granulado e esferas de cor branca a esbranquiçada.

Hopledo 280 mg de levodopa e 70 mg de carbidopa, cápsulas de liberação modificada

Cápsulas com corpo branco opaco e tampa roxa opaca. Corpo impresso com “280” a tinta preta e tampa impressa com “IPX203” a tinta branca. As cápsulas cheias têm 23 mm x 8 mm e contêm granulado e esferas de cor branca a esbranquiçada.

Hopledo 350 mg de levodopa e 87,5 mg de carbidopa, cápsulas de liberação modificada

Cápsulas com corpo branco opaco e tampa laranja médio opaca. Corpo impresso com “350” a tinta preta e tampa impressa com “IPX203” a tinta branca. As cápsulas cheias têm 23 mm x 9 mm e contêm granulado e esferas de cor branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hopledo é indicado no tratamento de doentes adultos com doença de Parkinson e flutuações motoras moderadas a graves que não tenham obtido uma estabilização suficiente com regimes terapêuticos orais à base de levodopa/inibidor da dopa descarboxilase (DDC).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Cada dosagem pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com outras dosagens, conforme necessário.

A utilização deste medicamento em conjunto com outros medicamentos que contenham levodopa não foi estudada.

A levodopa de liberação imediata e a levodopa de liberação controlada, ou qualquer outra combinação de tratamento da doença de Parkinson que contenha levodopa de liberação imediata, não devem ser utilizadas em conjunto com Hopledo.

O medicamento de resgate à base de levodopa só pode ser administrado se clinicamente necessário, com base no parecer médico determinado pelo médico responsável pelo tratamento.

As recomendações de dosagem devem ser seguidas no início do tratamento e adaptadas de acordo com a resposta clínica.

Conversão de doentes de outros medicamentos de liberação imediata à base de levodopa/inibidor da dopa-decarboxilase (DDC) para Hopledo

As doses dos medicamentos de liberação imediata de levodopa/carbidopa não são permutáveis numa base de 1:1 com as doses de Hopledo.

Para converter doentes de levodopa/carbidopa de liberação imediata para Hopledo, deve determinar-se a dose única mais frequente de levodopa/inibidor da DDC de liberação imediata do doente, e devem seguir-se as orientações de conversão de dosagem apresentadas na Tabela 1 para a dosagem inicial.

Tabela 1: Diretrizes para a conversão inicial de medicamentos de libertação imediata (IR) de levodopa/inibidor da DDC para Hopledo em doentes com doença de Parkinson.

Dose diária total de levodopa IR	Dose única de levodopa IR mais frequente* (em mg)	Dose inicial recomendada de Hopledo (levodopa em mg)
< 500 mg	100	280 duas vezes ao dia
	150	420 duas vezes ao dia
	200	560 duas vezes ao dia
≥ 500 mg	100	280 três vezes ao dia
	150	420 três vezes ao dia
	200**	560 três vezes ao dia
	> 200**	700 três vezes ao dia

(*) Para doentes em que duas ou mais doses de levodopa de libertação imediata correspondem às doses mais frequentes de levodopa de libertação imediata, a conversão sugerida para Hopledo deve ser calculada com base nas doses mais elevadas de levodopa/carbidopa de libertação imediata.

(**) Para doentes cuja dose de levodopa de libertação imediata mais frequente seja de 200 mg ou superior, os médicos podem considerar iniciar o tratamento com Hopledo utilizando a dosagem de cápsula imediatamente inferior disponível (menos 70 mg de levodopa por dose) em relação àquela derivada da conversão rigorosa de 2,8 vezes.

Após a conversão inicial, recomenda-se o acompanhamento do doente após 1 a 3 dias, com o subsequente ajuste da dose ou da frequência de administração com base na resposta individual do doente, de modo a alcançar o equilíbrio ideal entre eficácia e tolerabilidade. A experiência clínica com doses diárias totais de Hopledo superiores a 2100 mg é limitada; por conseguinte, deve ter-se cuidado ao considerar novos aumentos da dose e, em qualquer caso, as doses diárias máximas de 2380 mg/595 mg não devem ser excedidas. A dose total diária pode ser dividida até quatro doses por dia.

Conversão de doentes de medicamentos de libertação imediata de levodopa/carbidopa mais inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) para Hopledo

Para doentes atualmente tratados com levodopa/carbidopa mais um inibidor da catecol-O-metiltransferase (COMT) (por exemplo, entacapona ou opicapona), poderá ser necessário aumentar a dose diária total inicial de levodopa em Hopledo se o inibidor da COMT for interrompido.

Manutenção

Uma vez que a doença de Parkinson é progressiva, recomendam-se avaliações clínicas periódicas. A terapêutica deve ser individualizada e ajustada para cada doente de acordo com a resposta terapêutica desejada.

Adição de outros medicamentos para o tratamento da doença de Parkinson

Hopledo pode ser utilizado em conjunto com outros medicamentos para o tratamento da doença de Parkinson. No entanto, podem ser necessários ajustes da dose (ver secção 4.5).

Interrupção da terapêutica

Foram notificados casos esporádicos de hiperpirexia e confusão induzidas pela suspensão do tratamento, apresentando um complexo de sintomas semelhante à síndrome neuroléptica maligna (SNM), em associação com reduções da dose e a suspensão de medicamentos contendo levodopa/carbidopa. Os doentes devem ser cuidadosamente observados caso seja necessária uma redução abrupta ou a interrupção do medicamento de libertação modificada levodopa/carbidopa, especialmente se o doente estiver a receber antipsicóticos. A dose diária de Hopledo deve ser reduzida gradualmente no momento da interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

Caso seja necessária anestesia geral, o medicamento em cápsulas de levodopa/carbidopa de libertação modificada pode ser continuado, desde que o doente possa tomar medicamentos por via oral. Se a terapêutica for interrompida temporariamente (por exemplo, durante a duração do procedimento),

a dose habitual deve ser administrada assim que o doente estiver apto a tomar medicamentos por via oral.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose de Hopledo em idosos. Em doentes com idade igual ou superior a 75 anos, a experiência com Hopledo é limitada, e estes doentes devem ser convertidos com precaução de levodopa/DDCI de libertação imediata. Recomenda-se uma monitorização clínica rigorosa durante o período de conversão e na otimização subsequente da dose, em conformidade com a prática clínica padrão para doentes mais velhos durante os ajustes da terapêutica dopaminérgica (ver secção 4.4).

Compromisso renal e hepático

O impacto da função renal na depuração da levodopa/carbidopa é limitado. Não existem estudos sobre a farmacocinética de Hopledo em doentes com compromisso hepático ou renal. A dosagem de Hopledo é individualizada por titulação até ao efeito ótimo (o que corresponde a exposições plasmáticas de levodopa e carbidopa individualmente otimizadas); por conseguinte, os efeitos potenciais do compromisso hepático ou renal na exposição à levodopa e à carbidopa são tidos em conta indiretamente na titulação da dose (ver secções 4.4 e 5.2). Não obstante, o ajuste da dose deve ser realizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado a grave ou compromisso hepático grave, com monitorização clínica adequada.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Hopledo em crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Hopledo destina-se à administração oral.

Hopledo deve ser engolido inteiro, com ou sem alimentos. No entanto, o medicamento não deve ser aquecido nem adicionado a alimentos quentes, uma vez que o aquecimento pode alterar as propriedades de Hopledo. Após a administração com uma refeição rica em gordura e calorias, a absorção da levodopa pode ser mais lenta, o que se reflete num T_{max} mediano atrasado em comparação com o estado de jejum, enquanto a exposição sistémica global (AUC) permanece inalterada. Para doentes em que se considere importante um início de ação rápido, como na primeira dose do dia, pode considerar-se a administração em jejum.

Para doentes com dificuldade em engolir, todo o conteúdo de Hopledo pode ser espalhado sobre 1 a 2 colheres de sopa de puré de maçã e deve ser tomado de imediato. O conteúdo da cápsula não deve ser mastigado, uma vez que tal pode comprometer as propriedades de libertação modificada do medicamento.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Feocromocitoma.
- Administração concomitante de inibidores não seletivos da monoamina oxidase (MAO) (por exemplo, fenelzina, tranilcipromina). Estes inibidores têm de ser interrompidos pelo menos duas semanas antes do início da terapêutica (ver secção 4.5).
- Antecedentes de síndrome neuroléptica maligna (SNM) e/ou rabdomiólise não traumática.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sonolência e episódios de ataques súbitos de sono

A levodopa tem sido associada a sonolência e a episódios de ataques súbitos de sono (ver secção 4.7). Foram notificados casos muito raros de ataques súbitos de sono durante as atividades diárias, em alguns casos sem consciência ou sinais de aviso. Os doentes têm de ser informados sobre esta situação e aconselhados a terem cuidado ao conduzir ou ao operarem máquinas durante o tratamento (ver secção 4.7). Os doentes que tenham sentido sonolência e/ou um episódio de ataque súbito de sono têm de abster-se de conduzir ou operar máquinas. Além disso, pode ser considerada uma redução da dose ou a interrupção da terapêutica.

Hiperpirexia e confusão induzidas pela privação

Foi notificada a ocorrência de um complexo de sintomas semelhante à síndrome neuroléptica maligna (caracterizada por temperatura elevada, rigidez muscular, alteração do estado de consciência e instabilidade autonómica), sem outra etiologia óbvia, em associação com a redução rápida da dose, a suspensão ou a alteração da terapêutica dopaminérgica (ver secção 4.2).

Alucinações, psicose, confusão

Existe um risco acrescido de alucinações e psicose em doentes que tomam levodopa.

As alucinações podem surgir pouco tempo após o início da terapêutica com levodopa e responder à redução da dose de levodopa.

As alucinações podem ser acompanhadas por confusão, insónias e sonhos excessivos. O pensamento e o comportamento anormais podem manifestar-se com um ou mais sintomas, incluindo ideação paranoide, delírios, alucinações, confusão, comportamento de tipo psicótico, desorientação, comportamento agressivo, agitação e delírio.

Os doentes com um distúrbio psicótico grave ou com antecedentes de distúrbios psicóticos têm de ser tratados com precaução com Hopledo devido ao risco de exacerbação da psicose.

Além disso, os medicamentos que antagonizam os efeitos da dopamina utilizados no tratamento da psicose podem exacerbar os sintomas da doença de Parkinson e diminuir a eficácia da levodopa. A utilização concomitante de antipsicóticos deve ser cuidadosamente monitorizada quanto ao agravamento dos sintomas motores da doença de Parkinson, especialmente quando são utilizados antagonistas dos recetores D2 (ver secção 4.5).

Depressão e tendências suicidas

Todos os doentes devem ser cuidadosamente observados quanto ao desenvolvimento de depressão com tendências suicidas.

Controlo de impulsos, comportamentos compulsivos

Os doentes podem sentir impulsos intensos para jogar, aumento do desejo sexual, impulsos intensos para gastar dinheiro, empanturrar-se ou comer compulsivamente e/ou outros impulsos intensos, bem como a incapacidade de controlar esses impulsos enquanto tomam um ou mais dos medicamentos utilizados no tratamento da doença de Parkinson que aumentam o tônus dopaminérgico central.

Em alguns casos, embora não em todos, foi notificado que estas necessidades cessaram quando a dose foi reduzida ou o medicamento foi interrompido. Uma vez que os doentes podem não reconhecer estes comportamentos como anómalos, é importante que os médicos responsáveis pela prescrição questionem os doentes ou os seus cuidadores especificamente sobre o desenvolvimento de novos

impulsos ou o aumento dos impulsos para o jogo, impulsos sexuais, gastos descontrolados, empanturrar-se ou comer compulsivamente, ou outros impulsos durante o tratamento com Hopledo.

Se um doente desenvolver tais impulsos, deve considerar-se a redução da dose ou a interrupção de Hopledo.

Doses elevadas de levodopa

A experiência clínica com Hopledo em doses diárias totais de levodopa superiores a 2100 mg é limitada. Os doentes que recebem doses mais elevadas devem ser monitorizados de perto quanto a reações adversas dopaminérgicas, incluindo hipotensão ortostática, síncope, quedas e discinesia.

Discinesias

Os medicamentos que contêm levodopa causam discinesias que podem exigir um ajuste do tratamento ou uma redução da dose. Recomenda-se monitorizar os doentes quanto ao aparecimento ou evolução de discinesias e ajustar as doses de levodopa/carbidopa em conformidade.

Hipotensão ortostática

A levodopa pode causar hipotensão ortostática. Hopledo deve ser administrado com precaução em conjunto com outros medicamentos que possam causar hipotensão ortostática, por exemplo, medicamentos anti-hipertensores.

Glaucoma crónico de ângulo aberto

Os doentes podem ser tratados com precaução com Hopledo, desde que a pressão intraocular esteja bem controlada e o doente seja monitorizado cuidadosamente quanto a alterações na pressão intraocular durante a terapêutica.

Melanoma

Recomenda-se aos doentes e aos médicos prescritores que monitorizem frequentemente e de forma regular a ocorrência de melanomas durante a utilização de levodopa/carbidopa, especialmente em doentes com lesões cutâneas suspeitas e não diagnosticadas ou com antecedentes de melanoma. Recomenda-se a realização de exames cutâneos periódicos por profissionais devidamente qualificados (por exemplo, dermatologistas).

Acontecimentos isquémicos cardiovasculares

A levodopa deve ser administrada com precaução em doentes com doença cardiovascular grave. Em doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio que apresentem arritmias auriculares, nodais ou ventriculares residuais, a função cardíaca deve ser monitorizada com especial cuidado durante o período de ajustes da dose inicial de Hopledo.

Úlcera péptica

O tratamento com levodopa pode aumentar a possibilidade de hemorragia gastrointestinal superior em doentes com antecedentes de úlcera péptica.

Doentes com comorbilidades

A levodopa/carbidopa deve ser administrada com precaução a doentes com doença pulmonar grave, asma brônquica, doença endócrina, antecedentes de convulsões, em doentes com compromisso renal moderado a grave e compromisso hepático grave, com monitorização clínica adequada.

Utilização em doentes idosos

Os doentes idosos com idade igual ou superior a 75 anos poderão estar mais suscetíveis a reações adversas dopaminérgicas. Estas incluem discinesias, alucinações, confusão, sonolência, hipotensão ortostática, síncope e quedas. Os doentes nesta população devem ser monitorizados de forma rigorosa, especialmente durante a conversão e a titulação da dose (ver secção 4.2).

Monitorização laboratorial

Foram observadas diminuições da hemoglobina e do hematócrito durante o tratamento prolongado com levodopa/carbidopa. Recomenda-se a avaliação periódica das funções hepática, hematopoiética, cardiovascular e renal durante a terapêutica prolongada.

Interferência com análises laboratoriais

A levodopa pode causar uma reação falso-positiva para corpos cetónicos na urina, quando se utiliza uma tira de teste para a determinação da cetonúria, e esta reação não será alterada pela fervura da amostra de urina. Pode ocorrer um resultado falso-negativo com a utilização de métodos de teste com glicose-oxidase para a deteção de glicosúria.

Deve ter-se cuidado ao interpretar as medições plasmáticas e urinárias de catecolaminas porque a terapêutica com levodopa ou levodopa/carbidopa pode aumentar os respetivos níveis.

Carência de vitamina B6

O tratamento com levodopa/carbidopa pode resultar em carência de vitamina B6, que pode aumentar o risco de convulsões, especialmente em doentes a receber doses mais elevadas e/ou naqueles com uma situação nutricional fraca. A monitorização dos níveis de piridoxina (vitamina B6) e a suplementação de vitamina B6 deve ser considerada em doentes a receber doses elevadas de levodopa/carbidopa e naqueles que apresentem manifestações clínicas sugestivas de carência de vitamina B6.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém propilenoglicol: 0,0024 mg por cápsula de 140 mg/35 mg; 0,0027 mg por cápsula de 210 mg/52,5 mg; 0,0036 mg por cápsula de 280 mg/70 mg; 0,0315 mg por cápsula de 350 mg/87,5 mg.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores não seletivos da monoamina oxidase (MAO)

A levodopa é contraindicada em doentes tratados com inibidores não seletivos da monoamina oxidase (MAO) (por exemplo, fenelzina, tranilcipromina), uma vez que a coadministração de levodopa com inibidores não seletivos da MAO pode provocar uma crise de hipertensão. Estes inibidores da MAO têm de ser interrompidos pelo menos 2 semanas antes do início do tratamento com Hopledo (ver secção 4.3).

É necessário ter precaução na administração concomitante de Hopledo com os seguintes medicamentos:

Inibidores seletivos da monoamina oxidase (MAO)

A utilização concomitante de inibidores seletivos da MAO-B (como selegilina, rasagilina e safinamida) com levodopa pode estar associada a hipotensão ortostática grave. Os doentes que estejam a tomar estes medicamentos devem ser monitorizados.

Pode ser necessário reduzir a dose de levodopa quando for adicionado um inibidor da MAO seletivo para o tipo B. Os doentes devem ser mantidos na dose mais baixa necessária para alcançar o controle sintomático e minimizar as reações adversas.

Antagonistas dos recetores D2 da dopamina, benzodiazepinas e isoniazida

Os antagonistas dos recetores D2 da dopamina (por exemplo, fenotiazinas, butirofenonas, risperidona e metoclopramida), as benzodiazepinas e a isoniazida podem reduzir os efeitos terapêuticos da levodopa. Os doentes que tomam estes medicamentos em conjunto com a levodopa devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à perda de resposta terapêutica.

Antidepressivos tricíclicos

Foram notificados casos raros de reações adversas, incluindo hipertensão e discinesia, resultantes da utilização concomitante de antidepressivos tricíclicos e levodopa.

Anti-hipertensores

Verificaram-se casos de hipotensão postural sintomática quando se adicionaram combinações de levodopa e um inibidor da descarboxilase ao tratamento de doentes que já estavam a receber determinados anti-hipertensores. Pode ser necessário ajustar a dose dos medicamentos anti-hipertensores durante a fase de titulação do tratamento com Hopleto.

Anticolinérgicos

Os medicamentos anticolinérgicos podem atuar em sinergia com a levodopa de forma a melhorar os tremores.

No entanto, a utilização concomitante pode causar um agravamento dos distúrbios motores involuntários. Os medicamentos anticolinérgicos podem prejudicar o efeito da levodopa, devido a uma absorção retardada. Pode ser necessário um ajuste da dose de levodopa.

Fenitoína e papaverina

Têm sido notificados casos raros em que os efeitos benéficos da levodopa na doença de Parkinson são revertidos pela fenitoína e pela papaverina. Os doentes que tomam estes medicamentos em associação com levodopa/carbidopa devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à perda de resposta terapêutica.

Inibidores da COMT (tolcapona, entacapona, opicapona)

Hopleto pode ser utilizado em conjunto com inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT), tais como a entacapona, a opicapona e a tolcapona; no entanto, não existem atualmente dados disponíveis sobre a eficácia e a segurança desta coadministração. Os inibidores da COMT aumentam a biodisponibilidade da levodopa. Por conseguinte, poderá ser necessário reduzir a dose de Hopleto em caso de utilização concomitante com inibidores da COMT.

Sais ferrosos

A levodopa/carbidopa e os sais ferrosos ou multivitaminas que contenham sais ferrosos devem ser coadministrados com precaução. Os sais ferrosos podem formar quelatos com a levodopa e a carbidopa. Os produtos que contêm sulfato ferroso e levodopa/carbidopa devem ser administrados separadamente, com o maior intervalo de tempo possível entre as administrações (ver secção 4.2).

Interação com o álcool

Não foi realizado qualquer estudo *in vivo* sobre o efeito do álcool na exposição ao tratamento. Um estudo de dissolução *in vitro* demonstrou potencial de libertação repentina induzida pelo álcool na

presença de álcool a 40% para a levodopa. Não se observou libertação repentina da dose na presença de concentrações mais baixas de álcool.

Efeito da levodopa e da carbidopa no metabolismo de outros medicamentos

Os efeitos de inibição ou indução da levodopa e da carbidopa não foram investigados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de levodopa/carbidopa em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Hopledo não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem contraceção, a menos que os benefícios para a mãe superem os possíveis riscos para o feto.

Amamentação

A levodopa e, possivelmente, os seus metabolitos são excretados no leite materno. Existem evidências de que a lactação é suprimida durante o tratamento com levodopa.

Desconhece-se se a carbidopa e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Estudos em animais demonstraram a excreção de carbidopa no leite materno.

Não existem informações suficiente sobre os efeitos da levodopa/carbidopa ou dos seus metabolitos em recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com Hopledo.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos da levodopa ou da carbidopa na fertilidade humana. Não foram observados efeitos na fertilidade em estudos em animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da levodopa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis, uma vez que pode estar associada a sonolência, episódios súbitos de sono, tonturas e hipotensão ortostática. Por conseguinte, deve ter-se cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento com Hopledo.

Os doentes que apresentem sonolência e/ou episódios repentinos de sono têm de ser aconselhados a abster-se de conduzir ou de realizar atividades em que a diminuição do estado de alerta possa colocá-los a si próprios ou a terceiros em risco de lesões graves ou morte (por exemplo, operar máquinas), até que esses episódios recorrentes e a sonolência tenham desaparecido (ver também a secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Num estudo clínico controlado, as reações adversas a medicamentos notificadas com mais frequência foram discinesia (7,6%), náuseas (6,6%), boca seca (4,6%) e tonturas (4,2%).

Foram notificados acontecimentos graves de perturbações psiquiátricas (por exemplo, alucinações, delírio e perturbações psicóticas) nos estudos clínicos com Hopledo. Podem ocorrer hemorragias gastrointestinais e um complexo de sintomas semelhante à síndrome neuroléptica maligna e à rabdomiólise com medicamentos à base de levodopa/carbidopa, embora não tenham sido identificados casos nos estudos clínicos com Hopledo.

Tabela com a lista de reações adversas

A tabela abaixo inclui todas as reações adversas observadas em estudos clínicos, bem como noutros medicamentos combinados semelhantes, nos quais as reações adversas foram consideradas relacionadas, apresentadas por classes de sistemas de órgãos (SOC) e frequência.

As reações adversas são classificadas em categorias de frequência utilizando as seguintes convenções: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\,000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecida^a
Infeções e infestações	Infeção do trato urinário ^a			
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)				Melanoma (ver secção 4.4)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia	Agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia
Doenças do sistema imunitário				Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição		Apetite diminuído, carência de vitamina B6	Diminuição de peso	Aumento de peso
Perturbações do foro psiquiátrico		Estado de confusão, alucinações, depressão (ver secção 4.5), ansiedade, insónia, distúrbios do sono	Episódio psicótico, distúrbio do controlo dos impulsos (ver secção 4.4), sonhos anómalos, agitação, ilusão, bruxismo	Ideação/tentativa suicida (ver secção 4.4), desorientação, síndrome de desregulação dopaminérgica, euforia
Doenças do sistema nervoso		Deterioração cognitiva, tonturas, discinesia, dor de cabeça, agravamento da doença de Parkinson, sonolência, perturbação da marcha	Convulsão, distonia, trismo, síncope, síndrome das pernas inquietas, distúrbio extrapiramidal, contração muscular involuntária, fenómeno “On and Off”, parestesia, tremores	Síndrome neuroléptica maligna (ver secções 4.3 e 4.4), ataques súbitos de sono (ver secção 4.4), ataxia
Afeções oculares		Visão turva		Diplopia, midríase, crises oculogíricas, ativação da síndrome de Horner latente, blefarospasmo
Cardiopatias			Distúrbios do ritmo cardíaco ^b (ver secção 4.4), palpitações	
Vasculopatias		Hipotensão ortostática,		Tromboflebite

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecida^a
		hipotensão (ver secções 4.4 e 4.9), hipertensão (ver secção 4.5)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Dispneia	Padrão respiratório anormal, rouquidão
Doenças gastrointestinais		Náuseas, obstipação, boca seca, vômitos, dor abdominal,	Diarreia, dispepsia, flatulência, disfagia	Hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica (secção 4.4), disgeusia, glossodinia, saliva escura, soluços, sialorreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Afrontamentos, hiperidrose, prurido	Púrpura de Henoch-Schönlein, urticária (ver secção 4.3), queda de cabelo, exantema, suor escuro
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares		
Doenças renais e urinárias			Retenção urinária	Urina escura, incontinência urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Quedas, fadiga	Edema periférico, astenia, dor torácica não cardíaca	Mal-estar geral
Exames complementares de diagnóstico			Níveis elevados de creatinina Níveis elevados de fosfatases alcalinas Leucócitos na urina	Níveis elevados de azoto ureico; teste de Coombs positivo; bactérias na urina Níveis elevados de AST, ALT, LDH, bilirrubina, açúcar no sangue, ácido úrico; valores reduzidos de hemoglobina e hematócrito; sangue na urina

^a Reações adversas não observadas no estudo clínico controlado com Hopleto, mas observadas em estudos não controlados ou relatadas para outros medicamentos à base de levodopa/carbidopa.

^b Termo combinado que inclui fibrilação auricular, bradicardia, bloqueio auriculoventricular de primeiro grau, bloqueio de ramo esquerdo, taquicardia, taquiarritmia.

Descrição de reações adversas selecionadas

Ataque súbito de sono

Hopleda está associado a sonolência e tem sido associado, muito raramente, a sonolência diurna excessiva e a episódios de ataque súbito de sono.

Distúrbios do controlo dos impulsos

O jogo patológico, o aumento da libido, a hipersexualidade, os gastos ou compras compulsivos, a compulsão alimentar e a alimentação compulsiva podem ocorrer em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos dopaminérgicos que contenham levodopa (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

É de esperar que os sintomas agudos da sobredosagem de levodopa/inibidor da DDC resultem de uma estimulação dopaminérgica excessiva. Doses de alguns gramas podem resultar em distúrbios do SNC, com uma probabilidade crescente de distúrbios cardiovasculares (por exemplo, hipotensão, taquicardia sinusal) e problemas psiquiátricos mais graves em doses mais elevadas. A sobredosagem de levodopa pode dar origem a complicações sistémicas, secundárias à sobre-estimulação dopaminérgica.

Tratamento

O tratamento da sobredosagem aguda com preparações de levodopa/DDC é idêntico ao tratamento da sobredosagem aguda com levodopa. A piridoxina não é eficaz na reversão dos efeitos deste medicamento combinado. Deve ser instituída monitorização eletrocardiográfica e o doente deve ser cuidadosamente observado quanto ao desenvolvimento de arritmias; se necessário, administrar terapêutica antiarrítmica adequada. A gestão adicional deverá ser efetuada conforme indicado clinicamente ou conforme recomendado pelo centro antivenenos nacional, se disponível.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antiparkinsonícos, dopaminomiméticos, código ATC: N04BA02

Mecanismo de ação

A levodopa é um precursor da dopamina e é administrada como terapêutica de substituição da dopamina na doença de Parkinson.

A carbidopa é um inibidor da descarboxilase de aminoácidos aromáticos periféricos. Impede a metabolização da levodopa em dopamina na circulação periférica, garantindo que uma maior proporção da dose chegue ao cérebro, onde a dopamina exerce os seus efeitos terapêuticos. Pode ser utilizada uma dose mais baixa de levodopa quando administrada em associação com carbidopa, reduzindo a incidência e a gravidade dos efeitos indesejáveis periféricos (náuseas, vômitos).

Hopledo contém granulado de liberação imediata e esferas de liberação prolongada. O granulado de liberação imediata consiste em levodopa e carbidopa com um polímero desintegrante para permitir uma dissolução rápida. As esferas de liberação prolongada consistem em levodopa, revestidas com um polímero de liberação sustentada para permitir a liberação lenta do medicamento, um polímero mucoadesivo para manter as esferas aderidas à área de absorção por mais tempo e um revestimento entérico para impedir que as esferas se desintegram demasiado cedo no estômago.

Efeitos farmacodinâmicos

Na dose máxima recomendada, não se observou prolongamento clinicamente significativo do intervalo QTc.

Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados estudos clínicos multicêntricos de Fase III com controlo ativo com Hopledo em doentes com doença de Parkinson. Tratou-se de um estudo de 20 semanas que consistiu num ajuste da dose do tratamento atual com levodopa durante 3 semanas, antes de uma conversão de 4 semanas para Hopledo, seguida de um estudo de 13 semanas, em dupla ocultação e dupla simulação, aleatorizado e de grupos paralelos, que comparou Hopledo com levodopa/carbidopa de liberação imediata (IR).

O estudo incluiu 630 (506 aleatorizados) doentes adultos que tinham sido mantidos num regime estável de, pelo menos, 400 mg por dia de levodopa antes da entrada no estudo. Os doentes continuaram a receber uma dose estável de agonistas da dopamina concomitantes (exceto apomorfina), inibidores seletivos da monoamina oxidase B (MAO-B), amantadina e anticolinérgicos, desde que as doses tivessem permanecido estáveis durante pelo menos 4 semanas antes da triagem.

Durante o período de conversão da dose, 83 (14,1%) doentes interromperam o tratamento e não foram aleatorizados; apenas os indivíduos que toleraram e responderam a Hopledo foram aleatorizados. Os doentes foram aleatorizados para receber levodopa/carbidopa IR ou Hopledo na dose determinada durante as fases de ajuste ou de conversão.

Não foi permitido aos doentes receber produtos suplementares de levodopa/carbidopa, carbidopa ou benserazida adicionais, quaisquer produtos inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT), inibidores não seletivos da monoamina oxidase (MAO), inibidores seletivos da MAO-A, apomorfina e agentes antidopaminérgicos (incluindo antieméticos) durante o estudo.

No estudo, a maioria dos doentes necessitou de 1 ou 2 etapas de titulação para atingir uma dose diária total estável de Hopledo. A intensidade da dose ou a frequência de Hopledo foi ajustada com base na resposta individual do doente para alcançar o equilíbrio ideal entre eficácia e tolerabilidade. A frequência média final de administração foi de três vezes ao dia (TID) para Hopledo e cinco vezes ao dia para levodopa/carbidopa IR.

A maioria (97%) dos doentes a tomar Hopledo recebeu 2400 mg ou menos; a dose média foi de 1487 mg. A dose média de levodopa/carbidopa IR foi de 862,7 mg.

A medida de resultado clínico no estudo foi a variação média em relação ao valor basal no tempo “Good On” em horas por dia no final do estudo (semana 20 ou na cessação antecipada), conforme avaliado pelo diário da doença de Parkinson do doente; o tempo “Good On” foi definido como a soma do tempo “on” sem discinesia e do tempo “on” com discinesia não problemática.

Os doentes relataram uma melhoria estatisticamente significativa no tempo “Good On” com Hopledo em comparação com levodopa/carbidopa IR, quando Hopledo foi administrado em média 3 vezes por dia e levodopa/carbidopa IR foi administrada em média 5 vezes por dia. Na parte do estudo em dupla ocultação, a frequência de administração de Hopledo variou entre 2 e 4 vezes por dia e a frequência de administração de levodopa/carbidopa IR variou entre 3 e 10 vezes por dia. Os doentes tratados com Hopledo também relataram um tempo “Off” significativamente menor em comparação com levodopa/carbidopa IR.

Além disso, um número significativamente maior de doentes tratados com Hopledo apresentou uma “melhoria significativa” ou “melhoria muito significativa” na escala de Impressão global do doente sobre a alteração (PGIC), em comparação com levodopa/carbidopa IR.

Os principais resultados do estudo estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de eficácia de Hopledo *versus* levodopa/carbidopa IR em doentes com doença de Parkinson.

	Semana 0 Inclusão	Semana 7 Linha de base	Semana 20 Fim do estudo ou cessação antecipada	Valor-p
Tempo médio de “Good On” (h)				
Hopledo	9,46	11,67	11,35	0,0194*
Levodopa/carbidopa IR	9,61	11,72	10,77	
Tempo médio “Off” (h)				
Hopledo	6,15	3,95	4,18	0,0252*
Levodopa/carbidopa IR	6,05	4,02	4,75	
Percentagem de doentes com pontuações “muito melhoradas” ou “muitíssimo melhoradas” na escala PGIC				
Hopledo	N/D	N/D	29,7%	0,0015
Levodopa/carbidopa IR	N/D	N/D	18,8%	

* Valor-p baseado na variação entre a Semana 7 (linha de base) e a Semana 20 (fim do estudo ou cessação antecipada).

Em doentes com idade igual ou superior a 75 anos, os dados clínicos disponíveis não permitem uma avaliação definitiva das potenciais diferenças na resposta clínica de Hopledo em comparação com levodopa/carbidopa IR. Neste grupo etário, foi observada uma taxa mais elevada de reações adversas dopaminérgicas. Regra geral, essas reações adversas foram ligeiras a moderadas em tempos de gravidade e transientes. Por estes motivos, recomenda-se precaução na conversão da dose acompanhada de uma monitorização clínica rigorosa (ver secção 4.2).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Hopledo em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da doença de Parkinson (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética de Hopledo foi avaliada após doses únicas em indivíduos saudáveis e após doses únicas e múltiplas em doentes com doença de Parkinson.

Levodopa

A biodisponibilidade da levodopa de Hopledo nos doentes foi de aproximadamente 85% em relação à levodopa/carbidopa de libertação imediata.

Para doses comparáveis, Hopledo resulta numa concentração máxima de levodopa (C_{max}) que corresponde a 38% da observada com levodopa/carbidopa de libertação imediata. Após um pico inicial a cerca de uma hora, as concentrações plasmáticas mantêm-se durante cerca de 6 a 7 horas antes de diminuir.

Nos doentes com doença de Parkinson, a farmacocinética de doses múltiplas foi comparável à farmacocinética de dose única, ou seja, verificou-se uma acumulação mínima de levodopa. A variação nas concentrações plasmáticas de pico e de vale da levodopa em estado estacionário, definida como

$(C_{\max}-C_{\min})/C_{\text{avg}}$, foi de aproximadamente 1,7 para Hopledo, em comparação com aproximadamente 2,8 para levodopa/carbidopa de liberação imediata.

Carbidopa

Após a administração oral de Hopledo, a concentração máxima ocorreu aproximadamente 2,5 horas depois. A biodisponibilidade da carbidopa de Hopledo, em relação aos comprimidos de levodopa/carbidopa de liberação imediata, foi de aproximadamente 112%.

Efeito dos alimentos

Não são necessárias recomendações específicas relativamente à administração de Hopledo com alimentos. Após a administração com uma refeição rica em gordura e calorias, a absorção da levodopa é retardada, como refletido por um $T_{\max}$ substancialmente mais tardio e uma redução acentuada na exposição sistêmica inicial em comparação com o estado de jejum, enquanto a exposição global não é reduzida e é deslocada para intervalos de tempo posteriores.

Distribuição

Levodopa

A levodopa liga-se às proteínas plasmáticas apenas numa pequena medida (10-30%). A levodopa atravessa a barreira hematoencefálica por meio de transportadores ativos para aminoácidos neutros de grande tamanho. O volume de distribuição aparente (V/F) da levodopa, determinado em estudos clínicos, variou entre 83 e 164 l.

Carbidopa

A carbidopa liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 36%. A carbidopa não atravessa a barreira hematoencefálica em doses clinicamente relevantes. O V/F da carbidopa, determinado em estudos clínicos, variou entre 132 e 290 l.

Biotransformação e eliminação

Levodopa

A levodopa é extensivamente metabolizada em vários metabolitos. As duas principais vias metabólicas são a descarboxilação pela dopa descarboxilase (DDC) e a O-metilação pela catecol-O-metiltransferase (COMT). A levodopa inalterada representa menos de 10% da excreção urinária total. A semivida de eliminação na fase terminal da levodopa, a fração ativa da atividade antiparkinsoniana, é de aproximadamente 2 horas na presença de carbidopa.

Em estudos clínicos, a depuração aparente da levodopa variou entre 32 e 52 l/h.

Carbidopa

A carbidopa é metabolizada em dois metabolitos principais: ácido α -metil-3-metoxi-4-hidroxifenilpropiónico e ácido α -metil-3,4-di-hidroxifenilpropiónico. Estes dois metabolitos são eliminados principalmente na urina sob forma inalterada ou como glucuronido. A carbidopa inalterada representa 30% da excreção urinária total. A semivida de eliminação na fase terminal da carbidopa é de aproximadamente 2 horas. Em estudos clínicos, a depuração aparente da carbidopa variou entre 31 e 91 l/h.

Linearidade

Hopledo apresenta farmacocinética proporcional à dose tanto para a carbidopa como para a levodopa no intervalo de dosagens de levodopa de 140 mg a 350 mg.

Não existem diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da levodopa ou da carbidopa com base no sexo, raça ou peso corporal.

Idosos

Em estudos farmacocinéticos após uma dose única de Hopledo, as concentrações máximas de carbidopa e levodopa são geralmente semelhantes entre indivíduos mais jovens (45 a 60 anos) e mais idosos (60 a 75 anos). As características farmacocinéticas em indivíduos com idade igual ou superior a 75 anos são limitadas. Não é necessário qualquer ajuste da dose para doentes idosos (ver secção 4.2).

Compromisso renal e hepático

A farmacocinética de Hopledo em indivíduos com compromisso renal e/ou hepático não foi estabelecida. A levodopa e a carbidopa são eliminadas principalmente por vias não renais. De acordo com a análise farmacocinética populacional efetuada com levodopa/carbidopa de libertação prolongada, é improvável que a depuração da creatinina tenha um efeito clinicamente significativo, dada a contribuição ligeira da depuração da creatinina estimada para a variabilidade em exposições a levodopa. A magnitude do efeito para uma depuração da creatinina superior a 30 ml/min não é considerada clinicamente significativa. O ajuste da dose deve ser realizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado a grave e compromisso hepático grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Toxicologia reprodutiva

Em estudos de reprodução, não foram observados efeitos sobre a fertilidade em ratos que receberam levodopa/carbidopa. Tanto a levodopa como as combinações de levodopa e carbidopa causaram malformações viscerais e esqueléticas em coelhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Manitol
Laurilsulfato de sódio
Povidona
Acetato de celulose
Copovidona
Copolímero básico de metacrilato butilado
Talco (E553b)
Citrato de trietilo (E1505)
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio
Copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metilo (1:1)

Invólucro da cápsula

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Amarelo de quinolina (E104)

Azul brilhante FCF (E133)

Eritrosina (E127)

Tinta de impressão

Verniz de goma-laca a 45% (E904)

Óxido férrico/óxido de ferro preto (E172)

Propilenoglicol (E1520)

Hidróxido de amónio a 28% (E525)

Goma-laca NF (E904)

Hidróxido de sódio (E524)

Povidona

Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

100 dias após a primeira abertura do frasco.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Condições de conservação após a primeira abertura do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco opaco, branco, de polietileno de alta densidade (HDPE) com uma tampa de rosca branca de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças, equipada com um selo hermético interno.

O frasco contém exsicante, de sílica gel em pacotes de fibra de polietileno de alta densidade.

Embalagem contendo um frasco com 100 cápsulas de libertação modificada.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou materiais residuais devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Itália
tel.: +39 02 665241
fax: +39 02 66501492
e-mail: info.zambonspa@zambongroup.com

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2054/001

EU/1/26/2054/002

EU/1/26/2054/003

EU/1/26/2054/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Amneal EU Limited
Cahir Road, Cashel, Co Tipperary, E25 XD51, Irlanda.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Hopledo 140 mg/35 mg cápsulas de liberação modificada
levodopa/carbidopa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula de liberação modificada contém 140 mg de levodopa e 35 mg de carbidopa (na forma de mono-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém propilenoglicol. Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula de liberação modificada

100 cápsulas de liberação modificada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Contém exsicante. Não ingerir.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após a primeira abertura do frasco, utilize no prazo de 100 dias.

Data da primeira abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Itália
tel.: +39 02 665241
e-mail: info.zambonspa@zambongroup.com

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2054/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Hopledo 140 mg/35 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO/HDPE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Hopledo 140 mg/35 mg cápsulas de liberação modificada
levodopa/carbidopa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula de liberação modificada contém 140 mg de levodopa e 35 mg de carbidopa (na forma de mono-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém propilenoglicol. Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula de liberação modificada

100 cápsulas de liberação modificada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Contém exsicante. Não ingerir.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após a primeira abertura do frasco, utilize no prazo de 100 dias.

Data da primeira abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Itália
tel. +39 02 665241
e-mail info.zambonspa@zambongroup.com

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2054/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Hopledo 210 mg/52,5 mg cápsulas de liberação modificada
levodopa/carbidopa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula de liberação modificada contém 210 mg de levodopa e 52,5 mg de carbidopa (na forma de mono-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém propilenoglicol. Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula de liberação modificada
100 cápsulas de liberação modificada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Contém exsicante. Não ingerir.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
Após a primeira abertura do frasco, utilize no prazo de 100 dias.

Data da primeira abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Itália
tel.: +39 02 665241
e-mail: info.zambonspa@zambongroup.com

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2054/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Hopledo 210 mg/52,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO/HDPE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Hopledo 210 mg/52,5 mg cápsulas de liberação modificada
levodopa/carbidopa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula de liberação modificada contém 210 mg de levodopa e 52,5 mg de carbidopa (na forma de mono-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém propilenoglicol. Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula de liberação modificada

100 cápsulas de liberação modificada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Contém exsicante. Não ingerir.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após a primeira abertura do frasco, utilize no prazo de 100 dias.

Data da primeira abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Itália
tel. +39 02 665241
e-mail info.zambonspa@zambongroup.com

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2054/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Hopledo 280 mg/70 mg cápsulas de liberação modificada
levodopa/carbidopa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula de liberação modificada contém 280 mg de levodopa e 70 mg de carbidopa (na forma de mono-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém propilenoglicol. Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula de liberação modificada
100 cápsulas de liberação modificada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Contém exsicante. Não ingerir.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após a primeira abertura do frasco, utilize no prazo de 100 dias.

Data da primeira abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Itália
tel.: +39 02 665241
e-mail: info.zambonspa@zambongroup.com

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2054/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Hopledo 280 mg/70 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO/HDPE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Hopledo 280 mg/70 mg cápsulas de liberação modificada
levodopa/carbidopa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula de liberação modificada contém 280 mg de levodopa e 70 mg de carbidopa (na forma de mono-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém propilenoglicol. Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula de liberação modificada
100 cápsulas de liberação modificada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Contém exsicante. Não ingerir.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após a primeira abertura do frasco, utilize no prazo de 100 dias.

Data da primeira abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Itália
tel. +39 02 665241
e-mail info.zambonspa@zambongroup.com

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2054/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Hopledo 350 mg/87,5 mg cápsulas de liberação modificada
levodopa/carbidopa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula de liberação modificada contém 350 mg de levodopa e 87,5 mg de carbidopa (na forma de mono-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém propilenoglicol. Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula de liberação modificada
100 cápsulas de liberação modificada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Contém exsicante. Não ingerir.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após a primeira abertura do frasco, utilize no prazo de 100 dias.

Data da primeira abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Itália
tel.: +39 02 665241
e-mail: info.zambonspa@zambongroup.com

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2054/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Hopledo 350 mg/87,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO/HDPE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Hopledo 350 mg/87,5 mg cápsulas de liberação modificada
levodopa/carbidopa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula de liberação modificada contém 350 mg de levodopa e 87,5 mg de carbidopa (na forma de mono-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém propilenoglicol. Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula de liberação modificada

100 cápsulas de liberação modificada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Contém exsicante. Não ingerir.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após a primeira abertura do frasco, utilize no prazo de 100 dias.

Data da primeira abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (MI)
Itália
tel. +39 02 665241
e-mail info.zambonspa@zambongroup.com

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2054/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Hopledo 140 mg/35 mg cápsulas de libertação modificada
Hopledo 210 mg/52,5 mg cápsulas de libertação modificada
Hopledo 280 mg/70 mg cápsulas de libertação modificada
Hopledo 350 mg/87,5 mg cápsulas de libertação modificada
levodopa/carbidopa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-la a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Hopledo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Hopledo
3. Como tomar Hopledo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Hopledo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Hopledo e para que é utilizado

Hopledo contém as substâncias ativas levodopa e carbidopa, que pertencem a uma classe de medicamentos conhecidos como antiparkinsonícos.

Hopledo é utilizado para tratar variações moderadas a graves da capacidade de movimento (flutuações motoras) em adultos com doença de Parkinson, quando estas não podem ser adequadamente controladas por outros medicamentos tomados por via oral, pertencentes a uma classe de medicamentos chamada levodopa/inibidor da dopa descarboxilase (DDC).

Nas pessoas com doença de Parkinson, as células do cérebro que produzem um mensageiro químico conhecido como dopamina começam a morrer, fazendo com que a quantidade de dopamina no cérebro diminua. A substância ativa de Hopledo, a levodopa, aumenta a dopamina no seu organismo, uma vez que o organismo converte a levodopa em dopamina. Isto ajuda a reduzir os sintomas da doença de Parkinson. A outra substância ativa de Hopledo, a carbidopa, ajuda a levodopa a funcionar melhor, impedindo que seja degradada demasiado cedo no organismo, para que uma maior quantidade chegue ao cérebro. Isto também reduz os efeitos indesejáveis, permitindo que a levodopa seja utilizada de forma mais eficaz.

2. O que precisa de saber antes de tomar Hopledo

Não tome Hopledo

- se tem alergia à levodopa, carbidopa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem glaucoma de ângulo fechado, uma lesão no nervo do olho causada pelo aumento rápido da pressão no interior do olho devido à incapacidade do líquido de ser drenado
- se tem feocromocitoma, um tumor raro da glândula suprarrenal
- se está a tomar determinados medicamentos para o tratamento da depressão chamados inibidores não seletivos da monoamina oxidase (MAO), tais como a fenelzina e a

- isocarboxazida. Deixar de utilizar estes medicamentos pelo menos duas semanas antes de iniciar o tratamento com Hopledo (ver também **Outros medicamentos e Hopledo**)
- se já teve síndrome neuroléptica maligna (SNM), uma reação grave e rara a medicamentos utilizados no tratamento de perturbações mentais graves
 - se já teve rabdomiólise não traumática, um distúrbio muscular raro.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes ou durante a utilização de Hopledo se uma ou mais das seguintes situações se aplicar a si:

- adormecer repentinamente ou sentir-se muito sonolento durante as atividades diárias
- tem qualquer forma de perturbação mental grave, como psicose
- tem sentimentos de depressão, pensamentos suicidas ou notar alterações invulgares no seu comportamento
- tem glaucoma de ângulo aberto crónico, uma doença ocular em que o aumento da pressão no interior do olho danifica gradualmente o nervo ótico. Pode ser necessário ajustar a sua dose e monitorizar a pressão nos seus olhos
- tem melanoma, um tipo de cancro da pele que afeta células chamadas melanócitos, ou uma lesão na pele suspeita
- teve um ataque cardíaco, obstrução dos vasos sanguíneos do coração ou quaisquer outros problemas cardíacos, incluindo batimento cardíaco irregular, ou problemas de circulação ou respiração
- tem problemas nos rins ou no fígado
- tem uma úlcera no intestino (chamada “úlceras duodenais” ou “úlceras pépticas”)
- tem uma doença endócrina (hormonal)
- tem asma brônquica, uma doença crónica em que as vias respiratórias nos pulmões ficam inflamadas e estreitas. Isto pode dificultar a respiração e causar pieira, falta de ar, aperto no peito e tosse
- tem comportamentos obsessivos
- tem episódios de espasmos e diminuição do estado de consciência (convulsões)
- sentir tonturas ou vertigens ao levantar-se ou sentar-se devido a uma queda da tensão arterial (hipotensão ortostática)
- tem movimentos do corpo anormais novos ou intensificados (discinesias)
- desenvolver impulsos ou desejos de se comportar de formas que são invulgares para si ou não conseguir resistir ao impulso, vontade ou tentação de realizar certas atividades que possam causar danos a si próprio ou a outros. Estes comportamentos são chamados distúrbios do controlo dos impulsos e podem incluir jogo compulsivo, alimentação ou gastos excessivos, um desejo sexual anormalmente elevado ou um aumento dos pensamentos ou sentimentos de natureza sexual
- tem idade igual ou superior a 75 anos. O médico deve monitorizá-lo de forma mais rigorosa, pois poderá estar mais sensível a determinados efeitos indesejáveis deste medicamento
- o tratamento com doses elevadas de levodopa/carbidopa poderá levar a níveis baixos de vitamina B6, o que pode aumentar o risco de convulsões. Se estiver a receber doses elevadas deste medicamento, o médico pode realizar análises sanguíneas para verificar os níveis de vitamina B6. Informe o médico se sentir sinais de níveis baixos de vitamina B6, tais como, palidez da pele, fraqueza ou falta de ar (anemia), dor nos nervos ou formigamento nas mãos e nos pés (polineuropatia) ou convulsões

Se não tiver a certeza se alguma das situações acima se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Hopledo.

Se tiver de ser submetido a uma cirurgia, informe o seu médico de que está a utilizar Hopledo.

Não interrompa o tratamento com Hopledo, a menos que o seu médico lhe indique. A interrupção súbita ou a redução da dose de Hopledo pode causar um problema grave chamado síndrome neuroléptica maligna. Esta síndrome caracteriza-se por febre, rigidez muscular, respiração acelerada, transpiração excessiva e alterações do estado de consciência.

Durante o tratamento, recomenda-se que o médico realize controlos regulares das funções cardíacas, hepáticas, renais e das células sanguíneas. Se precisar de fazer análises ao sangue ou à urina, informe o médico ou o enfermeiro de que está a tomar Hopledo. Isto porque o medicamento pode afetar os resultados de algumas análises.

Crianças e adolescentes

Hopledo não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos, uma vez que não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Hopledo

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque outros medicamentos podem afetar o modo de funcionamento de Hopledo.

Não tome Hopledo se tiver tomado um medicamento denominado chamado inibidor não seletivo da monoamina oxidase (MAO) para o tratamento da depressão nos últimos 14 dias. Estes medicamentos incluem a isocarboxazida e a fenelzina. Se este for o seu caso, não tome Hopledo e consulte o seu médico ou farmacêutico.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar os seguintes medicamentos:

- outros medicamentos para a doença de Parkinson, tais como anticolinérgicos (por exemplo, orfenadrina e trihexifenidilo), inibidores seletivos da MAO-B (por exemplo, selegilina, rasagilina e safinamida) e um inibidor da COMT (por exemplo, entacapona ou opicapona)
- suplementos de ferro ou suplementos multivitamínicos que contenham ferro, uma vez que a levodopa/carbidopa pode dificultar a utilização do ferro pelo organismo. Por conseguinte, não tome Hopledo e suplementos de ferro ou suplementos multivitamínicos que contenham ferro ao mesmo tempo. Após tomar um deles, aguarde pelo menos 2 a 3 horas antes de tomar o outro
- fenotiazinas, tais como clorpromazina, promazina e procloroperazina (utilizadas no tratamento de doenças mentais)
- benzodiazepinas, tais como alprazolam, diazepam e lorazepam, utilizadas no tratamento da ansiedade
- antidepressivos tricíclicos (ATC, utilizados no tratamento da depressão)
- papaverina (utilizada para melhorar o fluxo sanguíneo no organismo)
- tratamento para a tensão arterial elevada (hipertensão)
- fenitoína, utilizada no tratamento de crises epiléticas (convulsões)
- isoniazida, utilizada no tratamento da tuberculose
- antagonistas da dopamina, utilizados no tratamento de perturbações mentais, náuseas e vômitos

Hopledo com alimentos e bebidas

Uma refeição rica em gordura e calorias atrasa a absorção da levodopa em 0,5 a 1 hora. Se a sua dieta for rica em proteínas (carne, ovos, leite, queijo), Hopledo poderá não funcionar tão bem como deveria. Evite tomar as suas cápsulas enquanto ingere uma refeição rica em gordura ou calorias.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Hopledo não é recomendado durante a gravidez e em mulheres que possam engravidar e que não estejam a utilizar contraceção eficaz (contracetivo). No entanto, o seu médico poderá decidir prescrever-lhe Hopledo se os benefícios esperados do tratamento superarem os possíveis riscos para o feto.

Desconhece-se se Hopledo é excretado no leite humano. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com Hopledo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Hopledo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Isto deve-se ao facto de Hopledo poder causar sonolência (sonolência excessiva) e episódios de ataque súbito de sono.

Não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas até ter a certeza sobre a forma como Hopledo o afeta.

Não conduza, utilize ferramentas ou máquinas até se sentir totalmente acordado, ou até deixar de sentir tonturas ou vertigens.

Hopledo contém propilenoglicol

Este medicamento contém entre 0,0024 e 0,0045 mg de propilenoglicol em cada cápsula.

3. Como tomar Hopledo

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá indicar-lhe exatamente quantas cápsulas de Hopledo deve tomar por dia.

Se já tomou levodopa anteriormente, o seu médico determinará o regime de dose inicial adequado com base na sua dose atual de levodopa.

Hopledo deve ser tomado aproximadamente a cada 5-6 horas, no máximo 4 vezes por dia.

Tome este medicamento por via oral com um copo de água. Tem de engolir as cápsulas inteiras. Não parta, esmague nem mastigue as cápsulas.

Em alternativa, se tiver dificuldade em engolir uma cápsula, este medicamento pode ser administrado abrindo cuidadosamente a cápsula e espalhando todo o conteúdo sobre uma pequena quantidade (por exemplo, 2 colheres de sopa) de alimentos moles, como puré de maçã. Não aqueça a mistura de medicamento/alimento e não espalhe o conteúdo da cápsula sobre alimentos quentes. Engula a mistura de medicamento/alimento na totalidade e imediatamente, sem mastigar, e não a guarde para uso futuro.

Tome as cápsulas em intervalos regulares, de acordo com as instruções do seu médico.

Não altere os horários em que toma as cápsulas nem tome quaisquer outros medicamentos para a doença de Parkinson sem primeiro consultar o seu médico.

Hopledo pode ser tomado com ou sem alimentos. Evite tomar as cápsulas com uma refeição rica em gordura ou com elevado teor calórico, uma vez que isso atrasará o tempo que o medicamento demora a fazer efeito.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se considerar que o efeito de Hopledo é demasiado forte ou demasiado fraco, ou se sentir possíveis efeitos indesejáveis.

Dependendo da resposta ao tratamento, o seu médico poderá aumentar ou diminuir a sua dose e ajustar a frequência de administração.

Se tomar mais Hopledo do que deveria

Se tomar mais Hopledo do que deve (ou se alguém tiver ingerido Hopledo acidentalmente), procure assistência médica imediatamente. Em caso de sobredosagem, pode sentir-se confuso ou agitado, e a sua frequência cardíaca pode ser mais lenta ou mais rápida do que o normal.

Caso se tenha esquecido de tomar Hopledo

Tome-o assim que se lembrar, a menos que esteja quase na hora de tomar a dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome as doses restantes na hora certa.

Se parar de tomar Hopledo

Não pare de tomar Hopledo nem altere a sua dose sem falar primeiro com o seu médico, mesmo que se sinta melhor.

Não interrompa o tratamento com Hopledo de forma repentina

Isto pode causar problemas musculares, febre e alterações mentais.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver algum dos seguintes sintomas durante o tratamento com Hopledo, contacte imediatamente o seu médico:

- Hemorragia no estômago ou nos intestinos (hemorragia gastrointestinal), que pode manifestar-se como sangue nas fezes ou fezes escuras.
- Inchaço da face, lábios, língua ou garganta (hipersensibilidade), o que torna difícil engolir ou respirar, ou erupção na pele do tipo urticária.
- Os seus músculos ficam muito rígidos ou têm espasmos violentos, tem tremores, agitação, confusão, febre, pulso acelerado ou grandes flutuações na sua tensão arterial. Estes podem ser sintomas de uma reação grave e rara a medicamentos utilizados no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central (síndrome neuroléptica maligna [SNM]) ou de um distúrbio muscular grave e raro (rabdomiólise).

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- infeção das partes do corpo que recolhem e eliminam a urina (infeção do trato urinário)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- apetite diminuído
- confusão mental
- distúrbios do comportamento
- ver ou ouvir coisas que não são reais (alucinações)
- depressão
- ansiedade
- dificuldade em adormecer e/ou manter o sono (insónias)
- distúrbios do sono
- problemas de memória e da capacidade de pensar (compromisso cognitivo)
- tonturas
- movimentos involuntários anormais (discinesia)
- dor de cabeça
- agravamento da doença de Parkinson
- sonolência
- distúrbios do movimento (perturbações da marcha)
- visão turva
- sensação de tonturas ou vertigens ao levantar-se ou sentar-se devido a uma queda da tensão arterial (hipotensão ortostática)

- tensão arterial baixa (hipotensão)
- tensão arterial elevada (hipertensão)
- indisposição (náuseas)
- prisão de ventre
- boca seca
- dor de barriga (abdominal)
- vômitos
- erupção cutânea
- espasmos musculares
- quedas
- cansaço (fadiga)
- ter muito pouca vitamina B6

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia)
- diminuição de peso
- episódio psicótico
- dificuldade em controlar ações ou reações (distúrbio do controlo dos impulsos)
- sonhos anómalos
- agitação
- ilusão
- ranger de dentes (bruxismo)
- convulsão
- movimentos torcidos e repetitivos ou postura anormal causados por contração muscular involuntária (dystonia)
- dificuldade em abrir a boca (trismo)
- desmaio (síncope)
- sensações desagradáveis nas pernas com vontade de as mover (síndrome das pernas inquietas)
- movimentos involuntários (distúrbio extrapiramidal)
- contração muscular involuntária
- fenómeno intermitente, o período em que o medicamento está a fazer efeito e, em seguida, deixa de funcionar para controlar os seus sintomas
- sensação na pele que pode parecer dormência, formigueiro, picadas, arrepios ou ardor (parestesia)
- tremores
- batimento cardíaco irregular (distúrbio do ritmo cardíaco)
- batimento cardíaco vigoroso que pode ser rápido ou irregular (palpitações)
- falta de ar (dispneia)
- diarreia
- indigestão (dispepsia)
- excesso de gases (flatulência)
- dificuldade em engolir (disfagia)
- afrontamento
- transpiração excessiva (hiperidrose)
- comichão (prurido)
- incapacidade de esvaziar completamente a bexiga (retenção urinária)
- inchaço dos braços e/ou das pernas (edema periférico)
- fraqueza (astenia)
- dor no peito não relacionada com o coração (não cardíaca)
- aumento dos níveis de creatinina
- aumento dos níveis de fosfatase alcalina
- presença de glóbulos brancos, chamados leucócitos, na urina

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- melanoma, um tipo de cancro da pele
- falta grave de neutrófilos, um tipo de glóbulos brancos (agranulocitose)
- níveis baixos de plaquetas no sangue (trombocitopenia)

- níveis baixos de glóbulos brancos (leucopenia)
- aumento de peso
- pensamentos suicidas ou tentativa de suicídio
- desorientação
- desejo de tomar doses de Hopledo superiores às necessárias para controlar os sintomas motores (síndrome de desregulação da dopamina)
- euforia
- ataques súbitos de sono
- fraco controlo muscular (ataxia)
- visão dupla (diplopia)
- dilatação da pupila (midríase)
- fixação dos globos oculares numa única posição (crises oculogíricas)
- pálpebra descaída, pupila pequena e diminuição da transpiração num dos lados do rosto (ativação da síndrome de Horner latente)
- espasmos nas pálpebras (blefarospasmo)
- veia inflamada devido a um coágulo sanguíneo (tromboflebite)
- padrão respiratório anormal
- rouquidão
- úlcera péptica
- sabor invulgar na boca (disgeusia)
- sensação de ardor na língua (glosodinia)
- saliva escura
- soluços
- salivação excessiva (sialorreia)
- erupção cutânea grave causada por vasos sanguíneos inflamados (púrpura de Henoch-Schönlein)
- urticária
- perda de cabelo
- erupção cutânea (exantema)
- suor escuro
- urina escura
- perda involuntária de urina (incontinência urinária)
- ereção prolongada e/ou dolorosa (priapismo)
- sensação de indisposição (mal-estar geral)
- níveis aumentados de determinados marcadores no fígado ou nos rins (AST, ALT, LDH, bilirrubina)
- níveis aumentados de açúcar
- níveis aumentados de ácido úrico
- níveis diminuídos de hemoglobina
- teste de Coombs positivo
- presença de bactérias na urina
- presença de sangue na urina.

Poderá também apresentar os seguintes efeitos indesejáveis:

- Incapacidade de resistir ao impulso de realizar uma ação que possa ser prejudicial, o que pode incluir:
 - Forte impulso para jogar excessivamente, apesar das graves consequências pessoais ou familiares
 - Alteração ou aumento do interesse e comportamento sexual que constituam motivo de preocupação significativa para si ou para os outros, por exemplo, um aumento do desejo sexual
 - Compras ou gastos excessivos e incontroláveis
 - Comer compulsivamente (ingerir grandes quantidades de comida num curto período de tempo) ou comer de forma compulsiva (ingerir mais comida do que o normal e mais do que o necessário para satisfazer a sua fome)

Informe o seu médico se apresentar algum destes efeitos indesejáveis; ele irá discutir formas de gerir ou reduzir os sintomas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Hopledo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Conserve na embalagem de origem devido à sensibilidade à humidade.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Após a primeira abertura do frasco, utilize no prazo de 100 dias.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Hopledo

- As substâncias ativas são:
 - Hopledo 140 mg/35 mg cápsulas de libertação modificada: cada cápsula de libertação modificada contém 140 mg de levodopa e 35 mg de carbidopa (na forma de mono-hidrato).
 - Hopledo 210 mg/52,5 mg cápsulas de libertação modificada: cada cápsula de libertação modificada contém 210 mg de levodopa e 52,5 mg de carbidopa (na forma de mono-hidrato).
 - Hopledo 280 mg/70 mg cápsulas de libertação modificada: cada cápsula de libertação modificada contém 280 mg de levodopa e 70 mg de carbidopa (na forma de mono-hidrato).
 - Hopledo 350 mg/87,5 mg cápsulas de libertação modificada: cada cápsula de libertação modificada contém 350 mg de levodopa e 87,5 mg de carbidopa (na forma de mono-hidrato).

- Os outros componentes são:

Conteúdo da cápsula: croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, celulose microcristalina (E460(i)), manitol (E421), laurilsulfato de sódio, acetato de celulose, copovidona, copolímero de amino-metacrilato, talco (E553b), citrato de trietil (E1505), copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metilo (1:1).

Invólucro da cápsula: gelatina, dióxido de titânio, amarelo D&C, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, azul FD&C n.º 1 (E133) e vermelho FD&C n.º 3 (E127).

Tinta de impressão:

Tinta de impressão preta: verniz de goma-laca, óxido de ferro preto, propilenoglicol, hidróxido de amónio.

Tinta de impressão branca: verniz de goma-laca, propilenoglicol (E1520), hidróxido de sódio (E524), povidona (E1201), dióxido de titânio (E171).

Para obter informações sobre os excipientes, consulte a Secção 2 “Hopledo contém propilenoglicol”.

Qual o aspeto de Hopledo e conteúdo da embalagem

Hopledo é uma cápsula de libertação modificada.

Hopledo 140 mg/35 mg cápsulas de libertação modificada

Cápsulas com corpo branco opaco e tampa amarela opaca. Corpo impresso com “140” a tinta preta e tampa impressa com “IPX203” a tinta branca. Contém granulado e esferas de cor branca a esbranquiçada.

210 mg/52,5 mg cápsula de libertação modificada

Cápsulas com corpo branco opaco e tampa verde opaca. Corpo impresso com “210” a tinta preta e tampa impressa com “IPX203” a tinta branca. Contém granulado e esferas de cor branca a esbranquiçada.

280 mg/70 mg cápsula de libertação modificada

Cápsulas com corpo branco opaco e tampa roxa opaca. Corpo impresso com “280” a tinta preta e tampa impressa com “IPX203” a tinta branca. Contém granulado e esferas de cor branca a esbranquiçada.

350 mg/87,5 mg cápsula de libertação modificada

Cápsulas com corpo branco opaco e tampa laranja médio opaca. Corpo impresso com “350” a tinta preta e tampa impressa com “IPX203” a tinta branca. Contém granulado e esferas de cor branca a esbranquiçada.

As cápsulas Hopledo são fornecidas em frascos de plástico com um excipiente e uma tampa de plástico, com 100 cápsulas de libertação modificada em cada frasco. Cada embalagem contém 1 frasco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Zambon S.p.A.

Via Lillo del Duca, 10

20091 Bresso (MI)

Itália

tel. +39 02 665241

fax +39 02 66501492

E-mail: info.zambonspa@zambongroup.com

Fabricante

Amneal EU Limited

Cahir Road,

Cashel,

Co Tipperary, E25 XD51,

Irlanda

tel. +353 (0) 62 27000

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Zambon N.V./S.A.

Tél/Tel: + 32 2 777 02 00

Lietuva

Zambon S.p.A.

Tel: + 39 02665241

България

Zambon S.p.A.

Тел.: + 39 02665241

Luxembourg/Luxemburg

Zambon N.V./S.A.

Tél/Tel: + 32 2 777 02 00

Česká republika
Zambon S.p.A.
Tel: + 39 02665241

Danmark
Zambon Sweden, Filial of Zambon Nederland
B.V.
Tlf: + 46 10 33 50 800

Deutschland
Zambon GmbH
Tel: 00800 92626633

Eesti
Zambon S.p.A.
Tel: + 39 02665241

Ελλάδα
Zambon S.p.A.
Τηλ: + 39 02665241

España
Zambon, S.A.U.
Tel: + 34 93 544 64 00

France
Zambon France S.A.
Tél: + 33 (0)1 58 04 41 41

Hrvatska
Zambon S.p.A.
Tel: + 39 02665241

Ireland
Zambon S.p.A.
Tel: + 39 02665241

Ísland
Zambon Sweden, Filial of Zambon Nederland
Sími: + 46 10 33 50 800

Italia
Zambon Italia S.r.l.
Tel: + 39 02665241

Κύπρος
Zambon S.p.A.
Τηλ: + 39 02665241

Latvija
Zambon S.p.A.

Magyarország
Zambon S.p.A.
Tel.: + 39 02665241

Malta
Zambon S.p.A.
Tel: + 39 02665241

Nederland
Zambon Nederland B.V.
Tel: + 31 (0) 20 3085185

Norge
Zambon Sweden, Filial of Zambon Nederland
B.V.
Tlf: + 46 10 33 50 800

Österreich
Zambon GmbH
Tel: 00800 92626633

Polska
Zambon S.p.A.
Tel.: + 39 02665241

Portugal
Zambon - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 217 600 952 / 217 600 954

România
Zambon S.p.A.
Tel: + 39 02665241

Slovenija
Zambon S.p.A.
Tel: + 39 02665241

Slovenská republika
Zambon S.p.A.
Tel: + 39 02665241

Suomi/Finland
Zambon Sweden, Filial of Zambon Nederland
B.V.
Puh/Tel: + 46 10 33 50 800

Sverige
Zambon Sweden, Filial of Zambon Nederland
B.V.
Tel: + 46 10 33 50 800

Tel: + 39 02665241

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.