

levodopa + cloridrato de benserazida

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

200 mg + 50 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

LEVODOPA + CLORIDRATO DE BENSERAZIDA

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

USO ORAL

USO ADULTO A PARTIR DE 25 ANOS

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 200/50 mg: frasco com 10, 30 ou 60 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de levodopa + cloridrato de benserazida 250 mg contém:

levodopa.....200 mg

cloridrato de benserazida.....57 mg (equivalente a 50 mg de benserazida)

Excipientes: manitol, celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, crospovidona, povidona, dióxido de silício, docusato de sódio, estearato de magnésio e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é uma associação das substâncias levodopa e cloridrato de benserazida, indicado para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A levodopa é o tratamento estabelecido para todos os estágios da doença de Parkinson, promovendo melhora significativa dos sintomas motores e da qualidade de vida dos pacientes.

Este medicamento é uma associação de duas substâncias (levodopa e benserazida), na proporção de 4:1, uma relação que foi demonstrada ideal em ensaios clínicos e confirmada por experiências subsequentes.

Levodopa + benserazida foi introduzido em 1970 para compensar a depleção da dopamina no estriado como observado na doença de Parkinson. Um número considerável de estudos clínicos foi conduzido nesses anos para apenas confirmar e estabelecer a combinação levodopa + cloridrato de benserazida como um tratamento de referência da doença, embora um número de terapias adjuvantes tenha sido introduzido desde então. Uma revisão recente de Cochrane coletou resultados de 29 estudos totalizando mais de 5.200 pacientes incluídos nos estudos com levodopa, sendo a maioria deles se referindo ao levodopa + cloridrato de benserazida.

Nos últimos anos, Katzenschlager *et al.* conduziram um estudo clínico multicêntrico, comparativo de 3 braços, aberto pragmático, no grupo de Pesquisa da Doença de Parkinson no Reino Unido. Entre 1985 e 1990, 782 pacientes foram randomizados para levodopa/inibidor da descarboxilase, levodopa/inibidor da descarboxilase mais selegilina, ou bromocriptina. O desfecho final foi mortalidade, incapacidade e complicações motoras. A qualidade de vida relacionada a saúde e função mental foram também avaliadas.

A duração média do acompanhamento na avaliação final foi 14 anos em 166 (21%) dos pacientes sobreviventes que puderam ser contatados. Após ajustes para as características basais, as pontuações de incapacidade foram melhores no grupo com levodopa que no grupo da bromocriptina (*Webster*: 16,6 vs 19,8; $p = 0,03$; *Northwestern University Disability*: 34,3 vs 30,0, $p = 0,05$). Função física (diferença 20,8; IC 95% 10,0, 31,6; $p < 0,001$) e pontuação física resumida (diferença 5,2; IC 95% 0,7, 9,7; $p = 0,03$) nos 36 itens da pesquisa de qualidade de vida em saúde, avaliada pelo formulário resumido, foi também superior para levodopa. Diferenças nas taxas de mortalidade, prevalência de discinesias, flutuações motoras e demência não foram significativamente diferentes entre os grupos.

Os autores concluíram que o tratamento inicial com o agonista dopaminérgico, bromocriptina, não reduz a mortalidade ou a incapacidade motora e a redução inicial da frequência das complicações motoras não foi sustentada ao longo do tempo. Eles não encontraram evidências de benefício em longo prazo e de efeitos modificadores da doença clinicamente relevantes com o tratamento inicial com agonista dopaminérgico e concluíram que a associação de levodopa à benserazida permanece como o tratamento de primeira escolha para a Doença de Parkinson.

Referências bibliográficas

1. Agid Y. Levodopa: is toxicity a myth? *Neurology* 1999, 50:858-63.
2. Parkinson Study Group. *JAMA* 2000; 284:231
3. Gouderau J., Ahlskog JE. Symptomatic Treatment of Parkinson's Disease: Levodopa. Pág 713-28. In *Parkinson's Disease*. Ebadi M e Pfeiffer RF eds., CRC Press, Estados Unidos, 2005.
4. Fahn, Oakes, Shoulson et al and The Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-2508.

5. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (2): CD006564
6. Katzenschlager R, Head J, Schrag A et al. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology.* 2008; 71 (7): 474-80

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A dopamina, que age como neurotransmissor no cérebro, não está presente em quantidades suficientes nos gânglios da base, em pacientes parkinsonianos. A levodopa ou L-dopa (3,4-diidroxi L-fenilalanina) é um intermediário na biossíntese da dopamina. A levodopa (precursora da dopamina) é usada como uma pró-droga para aumentar os níveis de dopamina, visto que ela pode atravessar a barreira hematoencefálica, enquanto que a dopamina não consegue. Uma vez dentro do Sistema Nervoso Central (SNC), a levodopa é metabolizada em dopamina pela L-aminoácido aromático descarboxilase.

Após sua administração, a levodopa é rapidamente descarboxilada à dopamina, tanto em tecidos extracerebrais como cerebrais. Deste modo, a maior parte da levodopa administrada não fica disponível aos gânglios da base e a dopamina produzida periféricamente frequentemente causa efeitos adversos. É, portanto, particularmente desejável inibir a descarboxilação extracerebral da levodopa. Isso pode ser obtido com a administração simultânea de levodopa e benserazida, um inibidor da descarboxilase periférica.

O tempo médio estimado para o início da ação terapêutica de levodopa + cloridrato de benserazida é de aproximadamente 25 minutos, quando o medicamento for ingerido em jejum.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A levodopa é absorvida principalmente na região superior do intestino delgado e a absorção é independente do local. Concentrações plasmáticas máximas são atingidas aproximadamente uma hora após a ingestão de levodopa + cloridrato de benserazida.

A concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) e a extensão de absorção (área sob a curva) da levodopa aumentam proporcionalmente com a dose (50 - 200 mg de levodopa).

A ingestão de alimentos reduz a velocidade e a extensão de absorção da levodopa. A concentração plasmática máxima é 30% menor e demora mais para ser atingida, quando os comprimidos de levodopa + cloridrato de benserazida são administrados após uma refeição padrão. A extensão de absorção de levodopa é reduzida em 15%.

Distribuição

A levodopa atravessa a mucosa gástrica e a barreira hematoencefálica por um sistema de transporte saturável. Não se liga às proteínas plasmáticas e seu volume de distribuição é de 57 litros. A área sob a curva de levodopa no líquido é 12% do plasma.

Ao contrário da levodopa, a benserazida em doses terapêuticas não atravessa a barreira hematoencefálica e concentra-se principalmente em rins, pulmões, intestino delgado e fígado.

Biotransformação

A levodopa é biotransformada por duas vias metabólicas principais (descarboxilação e O-metilação) e duas vias acessórias (transaminação e oxidação). A descarboxilase de aminoácidos aromáticos converte a levodopa em dopamina. Os principais produtos finais desta via são o ácido homovanílico e o ácido dihidroxifenilacético.

A catecol-O-metiltransferase metila a levodopa, transformando-a em 3-O-metildopa. Este principal metabólito plasmático tem uma meia-vida de eliminação de 15 horas e se acumula em pacientes que recebem doses terapêuticas dos comprimidos de levodopa + cloridrato de benserazida.

A redução da descarboxilação periférica da levodopa, quando administrada em associação à benserazida, se reflete em níveis plasmáticos mais elevados de levodopa e 3-O-metildopa e níveis mais baixos de catecolaminas (dopamina e noradrenalina) e ácidos fenolcarboxílicos (ácido homovanílico, ácido dihidroxifenilacético).

A benserazida é hidroxilada a trihidroxibenzilhidrazina na mucosa intestinal e no fígado. Este metabólito é um potente inibidor da descarboxilase de aminoácidos aromáticos.

Eliminação

Na presença de levodopa-descarboxilase periféricamente inibida, a meia-vida de eliminação de levodopa é de aproximadamente 1,5 horas. A meia-vida de eliminação é discretamente mais longa (cerca de 25%) em pacientes geriátrica (65 a 78 anos de idade) com doença de Parkinson (vide item "Farmacocinética em populações especiais").

A depuração plasmática da levodopa é de cerca de 430 mL/min.

A benserazida é quase completamente eliminada por biotransformação. Os metabólitos são principalmente excretados na urina (64%) e, em menor extensão nas fezes (24%).

Farmacocinética em populações especiais

Dados de farmacocinética em pacientes urêmicos e portadores de insuficiência hepática não estão disponíveis.

Uso em casos de insuficiência renal

Este medicamento é extensamente metabolizado e menos que 10% da levodopa é excretado sem alteração pelos rins.

Dados de farmacocinética com levodopa em pacientes com insuficiência renal não estão disponíveis.

Este medicamento é bem tolerado por pacientes urêmicos em esquema de hemodiálise.

Uso em casos de insuficiência hepática

A levodopa é metabolizada principalmente pela descarboxilase (aminoácido aromático) que está presente em abundância no trato intestinal, nos rins, no coração e também no fígado.

Dados da farmacocinética da levodopa em pacientes com insuficiência hepática não estão disponíveis.

Efeito da idade na farmacocinética da levodopa

Em pacientes parkinsonianos idosos (65 - 78 anos de idade) tanto a meia-vida de eliminação da levodopa como a área sob a curva (ASC) são aproximadamente 25% superiores do que as observadas nos pacientes jovens (34 - 64 anos de idade).

O efeito da idade, embora estatisticamente significativo, é clinicamente desprezível e é de menor relevância para a programação das doses.

Estudos Não-Clínicos

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de levodopa + cloridrato de benserazida.

Mutagenicidade

Não foi observada mutagenicidade de levodopa e cloridrato de benserazida e seus componentes pelo teste de Ames. Não há dados adicionais disponíveis.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade em animais.

Toxicidade reprodutiva

Nenhum efeito teratogênico foi demonstrado sobre o desenvolvimento do esqueleto em camundongos (400 mg/Kg), ratos (600 mg/Kg e 250 mg/Kg) e coelhos (120 mg/Kg e 150 mg/Kg).

Na aplicação de doses tóxicas maternas, observou-se o aumento de mortes intrauterinas (em coelhos) e/ou a redução do peso fetal (em ratos).

Outros

Estudos toxicológicos gerais em ratos demonstraram a possibilidade de distúrbios no desenvolvimento do esqueleto.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em:

- pacientes com hipersensibilidade conhecida à levodopa, à benserazida ou a qualquer outro componente da formulação.
- pacientes recebendo inibidores não seletivos da monoaminoxidase (IMAOs), devido ao risco de crise hipertensiva (vide “Advertências e Precauções”). Entretanto, inibidores seletivos da MAO-B, como a selegilina e rasagilina, ou inibidores seletivos da MAO-A, como a moclobemida, não são contraindicados. A combinação de inibidores da MAO-A e MAO-B é equivalente a IMAOs não-seletivos e, portanto, não deve ser administrada concomitantemente com levodopa + cloridrato de benserazida (vide item “Interações medicamentosas”).
- pacientes com função endócrina, renal ou hepática descompensada, distúrbios cardíacos, doenças psiquiátricas com componente psicótico ou pacientes com glaucoma de ângulo fechado.
- mulheres grávidas ou em idade fértil na ausência de método contraceptivo adequado (vide item “Advertências e Precauções”). Se ocorrer gravidez durante o tratamento com levodopa + cloridrato de benserazida, o uso do medicamento deve ser descontinuado, conforme orientação de seu médico.

Mães em tratamento com levodopa + cloridrato de benserazida não devem amamentar (vide item “Gravidez e lactação”).

Este medicamento é contraindicado para menores de 25 anos de idade (o desenvolvimento ósseo deve estar completo).

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências relacionadas a reações imunológicas

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer em indivíduos predispostos.

Advertências relacionadas a efeitos neurológicos e psiquiátricos

Este medicamento não deve ser interrompido abruptamente. A interrupção abrupta pode resultar em um quadro semelhante à síndrome neuroléptica maligna (hiperpirexia, instabilidade autonômica, rigidez muscular, distúrbios psíquicos (como delírio), com possíveis alterações laboratoriais, incluindo aumento de creatinofosfoquinase sérica), e pode ser fatal. Caso ocorra uma combinação de tais sinais ou sintomas, o paciente deverá ser mantido em observação médica, se necessário, hospitalizado, e receber rapidamente o tratamento sintomático adequado, que pode incluir a reintrodução da terapia com levodopa + cloridrato de benserazida após avaliação apropriada.

Os pacientes devem ser cuidadosamente observados quanto a possíveis sintomas psiquiátricos indesejáveis. Depressão pode fazer parte do quadro clínico em pacientes com doença de Parkinson e pode também ocorrer em pacientes tratados com levodopa + cloridrato de benserazida.

O uso de levodopa tem sido associado com sonolência e episódios de sono de início repentino, que têm sido raramente relatados durante as atividades diárias, sem sinais de aviso ou percepção pelo paciente. Os pacientes devem ser informados sobre isso e aconselhados a ter cautela quando estiverem dirigindo ou operando máquinas durante o tratamento com levodopa. Pacientes que apresentaram sonolência e/ ou um episódio de sono repentino devem evitar dirigir e operar máquinas. Além disso, a redução de dose ou descontinuação da terapia devem ser consideradas (vide item “Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas”).

Transtornos de controle de impulsos como vício em jogos de azar, libido aumentada e hiperssexualidade têm sido relatados em pacientes com doença de Parkinson tratados com agonistas da dopamina. Não há relação causal estabelecida entre este medicamento, que não é um agonista da dopamina, e estes eventos. Entretanto, recomenda-se precaução, pois este medicamento é um medicamento dopaminérgico.

Advertências relacionadas a efeitos oculares

Em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, recomenda-se medir regularmente a pressão intraocular, pois a levodopa teoricamente tem o potencial de aumentar a pressão intraocular.

Advertências relacionadas a interações medicamentosas

Se for necessária anestesia geral em um paciente em tratamento com levodopa, o tratamento com este medicamento deve continuar até o momento mais próximo possível da cirurgia, exceto no caso de halotano. Em anestesia geral com halotano, deve-se descontinuar o uso de Ekson 12 a 48 horas antes da intervenção cirúrgica, pois variações da pressão arterial e / ou arritmias podem ocorrer. O tratamento com levodopa + cloridrato de benserazida pode ser retomado após a cirurgia, com reintrodução gradual e elevação da dose até o nível posológico antes da cirurgia.

Se este medicamento for administrado a pacientes em uso de inibidores IMAOs não-seletivos irreversíveis, deve-se aguardar um intervalo mínimo de 2 semanas entre a interrupção do IMAO e o início do tratamento com levodopa + cloridrato de benserazida. Caso contrário, possivelmente ocorrerão efeitos adversos como crise hipertensiva (vide itens “Contraindicações” e “Interações medicamentosas”).

A administração concomitante de antipsicóticos com propriedades bloqueadoras do receptor da dopamina, particularmente antagonistas do receptor D2, pode antagonizar os efeitos antiparkinsonianos da levodopa - benserazida. A levodopa pode reduzir os efeitos antipsicóticos desses medicamentos. Estes medicamentos devem ser co-administrados com cautela (vide item “Interações medicamentosas”).

Este medicamento não deve ser administrado concomitantemente a simpaticomiméticos (como a epinefrina, noradrenalina, isoproterenol ou anfetamina), uma vez que a levodopa pode potencializar os seus efeitos. Se houver necessidade de administração concomitante, é essencial monitoração rigorosa do sistema cardiovascular e pode ser necessária redução de dose dos agentes simpaticomiméticos (vide item “Interações Medicamentosas”).

Ao iniciar um tratamento adjuvante com um inibidor da COMT, uma redução da dosagem de levodopa + cloridrato de benserazida pode ser necessária.

Anticolinérgicos não devem ser retirados abruptamente quando a terapia com Ekson é instituída, pois o efeito da levodopa não é imediato.

A associação com anticolinérgicos, amantadina, selegilina, bromocriptina e agonistas da dopamina é permitida; entretanto, tanto os efeitos desejados como os efeitos adversos do tratamento podem ser

intensificados. Pode ser necessária redução da dose de levodopa + cloridrato de benserazida ou da outra substância (vide “Interações medicamentosas”).

Testes laboratoriais

Recomenda-se controle da contagem de células do sangue e de função hepática durante o tratamento (vide item “Experiência Pós Comercialização”).

Em pacientes diabéticos, monitorar com regularidade a glicemia e fazer os ajustes necessários na dose de hipoglicemiantes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Este medicamento pode ter uma grande influência na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Pacientes tratados com levodopa e que apresentam sonolência e/ou episódios de sono de início repentino devem ser advertidos para evitar dirigir veículos ou se engajar em atividades onde a desatenção pode colocá-los ou outros em risco de ferimento grave ou morte (por exemplo, operar máquinas) até que os episódios recorrentes e sonolência sejam resolvidos. Além disso, uma redução da dosagem ou término da terapia deve ser considerada.

Dependência e abuso de drogas

Síndrome de desregulação dopaminérgica (SDD): um pequeno número de pacientes sofre de distúrbio cognitivo e comportamental que pode ser diretamente atribuído à administração de doses crescentes do medicamento sem prescrição médica e muito além das doses requeridas para tratar os distúrbios motores dos pacientes.

Uso em populações especiais

Homens e mulheres com potencial reprodutivo

Fertilidade

Não foram realizados estudos sobre fertilidade (vide item “Resultados de eficácia – Estudos Não-Clínicos”).

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Recomenda-se que seja realizado um teste de gravidez antes do início do tratamento para excluir a possibilidade de gravidez. Método de contracepção adequado deve ser utilizado em mulheres com potencial para engravidar durante o tratamento com levodopa + cloridrato de benserazida.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou em idade fértil na ausência de método contraceptivo adequado (vide item “Contraindicações”).

Caso ocorra gravidez em uma mulher em tratamento com levodopa + cloridrato de benserazida, o uso do mesmo deve ser descontinuado (conforme recomendação médica).

O uso seguro de levodopa + cloridrato de benserazida durante o trabalho de parto e no parto não foi estabelecido.

Lactação

A segurança do uso deste medicamento na lactação não foi estabelecida.

Não se sabe se a benserazida é excretada no leite materno humano. Mães em tratamento com levodopa + cloridrato de benserazida não devem amamentar, pois a ocorrência de malformações no sistema esquelético da criança não pode ser excluída.

Uso pediátrico

Este medicamento é contraindicado para pacientes menores que 25 anos de idade (vide item “Contraindicações”).

Uso geriátrico

Vide item “Características Farmacológicas - Farmacocinética em populações especiais”.

Insuficiência renal

Vide itens “Características Farmacológicas - Farmacocinética em populações especiais” e “Posologia”.

Insuficiência hepática

Vide item “Características Farmacológicas - Farmacocinética em populações especiais”.

Até o momento não há informações de que levodopa + cloridrato de benserazida possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações com outros medicamentos e outras formas de interação – Interações farmacocinéticas

A associação do anticolinérgico triexifenidil com comprimidos de levodopa + cloridrato de benserazida reduz a taxa, mas não a extensão de absorção de levodopa.

Sulfato ferroso reduz a concentração plasmática máxima e a área sob a curva de levodopa em 30 a 50%. As alterações farmacocinéticas observadas durante a coadministração de sulfato ferroso parecem ser clinicamente significantes em alguns, mas não em todos os pacientes.

A metoclopramida aumenta a taxa de absorção de levodopa.

A domperidona pode aumentar a biodisponibilidade da levodopa como resultado do aumento da absorção de levodopa no intestino.

Interações farmacodinâmicas

Neurolépticos, opioides e medicamentos anti-hipertensivos contendo reserpina inibem a ação de levodopa + cloridrato de benserazida.

Este medicamento não deve ser associado a inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) não-seletivos. Se levodopa + cloridrato de benserazida for administrado a pacientes em uso de IMAOs não-seletivos irreversíveis, deve-se aguardar um intervalo mínimo de 2 semanas entre a interrupção do IMAO e o início do tratamento com levodopa. Caso contrário, possivelmente ocorrerão efeitos adversos como crise hipertensiva (vide item “Contraindicações”). IMAOs-B seletivos, como a selegilina e rasagilina, e IMAOs-A seletivos, como a moclobemida, podem ser prescritos a pacientes em tratamento com levodopa + cloridrato de benserazida; recomenda-se reajustar as doses de levodopa, conforme as necessidades individuais dos pacientes, em termos de tolerabilidade e eficácia. A combinação de inibidores seletivos de MAO-A e MAO-B é equivalente ao uso de IMAOs não-seletivos, e portanto não deverá ser administrada juntamente ao levodopa + cloridrato de benserazida.

Este medicamento não deve ser administrado concomitantemente com simpatomiméticos (como epinefrina, norepinefrina, isoproterenol ou anfetamina os quais estimulam o sistema nervoso simpático), pois a levodopa pode potencializar seus efeitos. Se houver necessidade de administração concomitante, é essencial monitoração rigorosa do sistema cardiovascular e pode ser necessária redução da dose dos agentes simpatomiméticos.

A associação com anticolinérgicos, amantadina, selegilina, bromocriptina e agonistas dopaminérgicos é permitida; entretanto, tanto os efeitos desejados como os efeitos adversos podem ser intensificados. Pode ser necessária redução da dose de levodopa ou da outra substância. Quando iniciado o tratamento adjuvante com inibidor da COMT, pode ser necessária redução da dose de levodopa + cloridrato de benserazida.

A administração concomitante de antipsicóticos com propriedades bloqueadoras do receptor da dopamina, particularmente antagonistas do receptor D2, pode antagonizar os efeitos antiparkinsonianos da levodopa-benserazida. A levodopa pode reduzir os efeitos antipsicóticos desses medicamentos. Estes medicamentos devem ser coadministrados com cautela (vide item “Advertências e Precauções”).

Anestesia geral com halotano: este medicamento deve ser descontinuado 12 a 48 horas antes da intervenção cirúrgica que necessita de anestesia geral com halotano, pois variações da pressão arterial e / ou arritmias podem ocorrer. Para anestesia geral com outros anestésicos vide item “Advertências e Precauções”.

Interações em testes laboratoriais

A levodopa pode alterar os resultados de testes laboratoriais para catecolaminas, creatinina, ácido úrico glicosúria. Os resultados para corpos cetônicos no teste de urina podem ser falsos positivos em pacientes que utilizam levodopa + cloridrato de benserazida.

O resultado para o teste de *Coombs* pode dar falso-positivo nos pacientes em tratamento com levodopa + cloridrato de benserazida.

Interações com alimentos

Observa-se redução do efeito do medicamento, quando Ekson é ingerido com uma refeição rica em proteínas.

A levodopa é um aminoácido grande neutro (LNAA - *Large neutral amino acids*) e compete com os aminoácidos da proteína ingerida na dieta pelo transporte através da mucosa gástrica e da barreira hematoencefálica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade

O medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

O medicamento é um comprimido rosa, circular, monossectado em cruz.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Descarte de medicamentos não utilizados ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte no lixo doméstico deve ser evitado.

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requerimentos locais.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

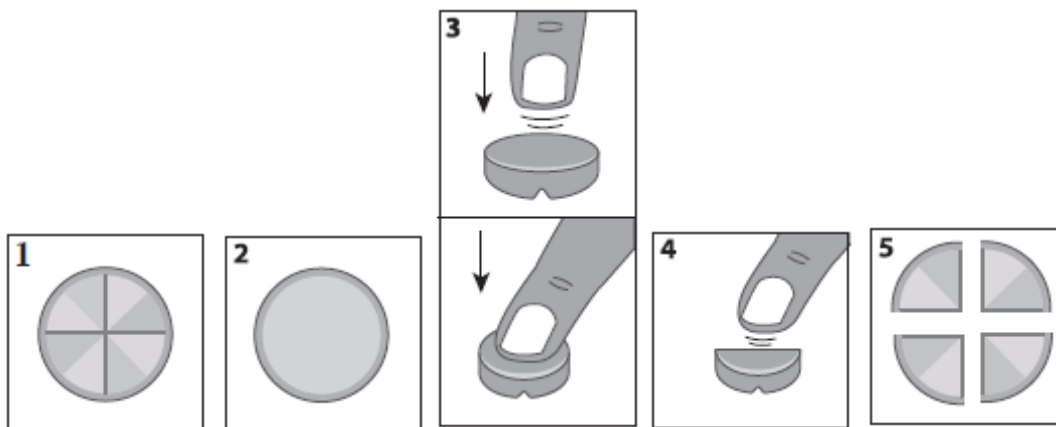
O medicamento deve ser administrado por via oral. Quando possível, este medicamento deve ser tomado no mínimo 30 minutos antes ou 1 hora após as refeições pois dessa forma o efeito competitivo da dieta proteica na absorção de levodopa pode ser evitado (vide item “Interações medicamentosas”) e para facilitar um início de ação mais rápido. Efeitos adversos gastrintestinais, que podem ocorrer principalmente nos estágios iniciais do tratamento, podem ser controlados, em grande parte, com a ingestão de levodopa + cloridrato de benserazida com um lanche com baixo teor de proteína (por exemplo, biscoitos) ou líquido, ou com o aumento gradativo da dose.

Modo de administração

Os comprimidos de levodopa + cloridrato de benserazida devem ser engolidos sem mastigar. Eles podem ser partidos (são birranhurados) para facilitar a deglutição e o ajuste posológico.

Orientações sobre como deve ser partido o comprimido

- 1) Ekson possui a tecnologia SNAP TAB, que possibilita a partição do comprimido para fácil deglutição e titulação de dose. A quebra dos comprimidos deverá ocorrer sempre sobre uma superfície plana e rígida. (Figura 1)
- 2) A face lisa do comprimido deverá ser posicionada para cima. (Figura 2)
- 3) Aplicar pressão com o dedo, mantendo a força no centro do comprimido. (Figura 3)
- 4) O comprimido deverá partir em quatro partes iguais (quatro quartos). Caso o comprimido não quebre em 4 partes, deve-se mantê-lo com a face lisa para cima e pressionar suavemente no centro da(s) metade(s) restante(s). (Figura 4)
- 5) Utilize a quantidade de quartos recomendada pelo seu médico. (Figura 5)



Posologia

Dose usual

O tratamento com levodopa + cloridrato de benserazida deve ser iniciado gradualmente; a dose deve ser estabelecida individualmente e aumentada gradativamente até otimização do efeito. Portanto, as recomendações posológicas a seguir devem ser consideradas como sugestões.

Tratamento inicial

Nos estágios iniciais da doença de Parkinson, é recomendável iniciar o tratamento com ¼ de comprimido de levodopa + cloridrato de benserazida (62,5), três a quatro vezes ao dia. Assim que se confirmar a tolerabilidade ao esquema inicial, a dose pode ser aumentada lentamente, de acordo com a resposta do paciente.

A otimização do efeito em geral é obtida com uma dose diária do medicamento correspondente a faixa de 300 - 800 mg de levodopa + 75 - 200 mg de benserazida, dividida em três ou mais administrações. Podem ser necessárias quatro a seis semanas para se atingir o efeito ideal. Se forem necessários incrementos adicionais, estes devem ser realizados em intervalos mensais.

Tratamento de manutenção

A dose média de manutenção é de ½ comprimido de levodopa + cloridrato de benserazida (125 mg), três a seis vezes ao dia, ou seja, de 300 mg a 600 mg de levodopa ao dia. O número ideal de administrações (não inferior a três) e sua distribuição ao longo do dia devem ser titulados para um efeito ideal.

Instruções posológicas especiais

As doses devem ser aumentadas com cuidado em todos os pacientes. Pacientes em uso de outros agentes antiparkinsonianos podem receber levodopa + cloridrato de benserazida. Entretanto, com a evolução do tratamento com levodopa + cloridrato de benserazida e os efeitos terapêuticos tornando-se aparentes, pode ser necessário reduzir ou retirar gradualmente os outros medicamentos.

Pacientes com grandes flutuações (variações) no efeito do medicamento ao longo do dia (fenômeno *on-off*) devem receber doses individuais menores e mais frequentes.

Os pacientes devem ser cuidadosamente observados quanto a possíveis sintomas psiquiátricos indesejáveis.

Uso em pacientes com insuficiência renal

No caso de insuficiência renal leve ou moderada não é necessária a redução de dose (vide item Contraindicações).

Uso em pacientes com insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de levodopa + cloridrato de benserazida não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência hepática (vide item “Contraindicações”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Este medicamento em geral é bem tolerado, mas eventualmente podem ocorrer efeitos indesejados, tais como movimentos involuntários, episódios psicóticos, angina pectoris, constipação, perda de peso e falta de ar.

- Pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas na experiência pós-comercialização com este medicamento, com base em relatos de casos espontâneos e casos de literatura.

A estimativa da categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1 / 10.000$), desconhecida (essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, portanto nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento).

Categoria de frequência desconhecida:

Distúrbios nos sistemas sanguíneo e linfático: anemia hemolítica, leucopenia transitória e trombocitopenia têm sido relatadas. Como em todo tratamento de longo prazo com levodopa, recomenda-se monitoração periódica hematológica e de função hepática e renal.

Distúrbios nutricionais e do metabolismo: anorexia foi relatada.

Distúrbios psiquiátricos: depressão pode fazer parte do quadro clínico em pacientes com doença de Parkinson e podem também ocorrer em pacientes tratados com levodopa + cloridrato de benserazida. Agitação, ansiedade, insônia, alucinações, delírios e desorientação temporária podem ocorrer particularmente em pacientes idosos e em pacientes com antecedentes psiquiátricos. A síndrome de desregulação dopaminérgica (SDD) foi relatada.

Distúrbios do sistema nervoso: casos de ageusia ou disgeusia foram relatados. Em estágios tardios do tratamento, podem ocorrer discinesia (movimentos involuntários coreiformes, distônicos ou atetóticos). Esses, em geral, podem ser eliminados ou tornam-se suportáveis com a redução da dose. Com tratamento prolongado, podem ocorrer variações da resposta terapêutica, incluindo episódios de acinesia, episódios de congelamento da marcha, deterioração de final da dose e efeito “liga-desliga”. Esses podem ser eliminados ou são suportáveis, com ajuste da dose e administração de

doses individuais menores mais frequentemente. Posteriormente, pode-se tentar aumentar a dose novamente, para intensificar o efeito terapêutico.

O uso de levodopa + cloridrato de benserazida pode ocasionar sonolência e tem sido associado, muito raramente, a sonolência excessiva durante o dia e episódios de sono de início repentino.

Distúrbios cardíacos: arritmias cardíacas foram relatadas.

Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática foi relatada.

Distúrbios ortostáticos: em geral, melhoram com redução da dose de levodopa + cloridrato de benserazida.

Distúrbios gastrintestinais: náusea, vômito, diarreia e descoloração da saliva, da língua, dos dentes e da mucosa oral foram relatados com levodopa + cloridrato de benserazida. Efeitos adversos gastrintestinais indesejáveis podem ocorrer predominantemente em estágios iniciais do tratamento, e são em grande parte controláveis com a ingestão de levodopa + cloridrato de benserazida com um lanche de baixo teor proteico ou líquidos, ou com aumento gradual da dose.

Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele: reações alérgicas como prurido, *rash* e hiperemia foram relatadas.

Desordens do fígado e biliares: aumento de transaminases, fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase foi reportado.

Desordens renais e urinárias: elevação dos níveis sanguíneos de ureia foi relatada.

Pode ocorrer alteração da cor da urina, passando, em geral, a avermelhada, e tornando-se mais escura, após um tempo em repouso. Outros fluidos ou tecidos corporais também podem se descolorir ou se pigmentar, incluindo a saliva, a língua, os dentes ou a mucosa oral.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas de superdose são qualitativamente similares aos efeitos adversos de levodopa + cloridrato de benserazida em doses terapêuticas, mas é provável que sejam mais graves. A superdose pode levar a: efeitos adversos cardiovasculares (por exemplo, arritmia cardíaca), distúrbios psiquiátricos (por exemplo, confusão e insônia), efeitos gastrintestinais (por exemplo, náusea e vômitos) e movimentos involuntários anormais.

Tratamento

Monitorar os sinais vitais do paciente e instituir medidas de suporte de acordo com o estado clínico do paciente. Determinados pacientes podem necessitar de tratamento sintomático para efeitos cardiovasculares (por exemplo, antiarrítmicos) ou efeitos no sistema nervoso central (por exemplo, estimulantes respiratórios e neurolépticos).

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0449

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP n° 12.449

Fabricado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Guarulhos - SP

Registrado por:

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/11/2013	0941415/13-1	GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/11/2013	0941415/13-1	GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/11/2013	Atualização de texto de bula de acordo com a RDC 47/09	VP/VPS	- 200 MG + 50 MG COM CT FR VD AMB X 10 - 200 MG + 50 MG COM CT FR VD AMB X 30 - 200 MG + 50 MG COM CT FR VD AMB X 60
29/07/2015	0671441/15-2	GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2015		GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2015	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	- 200 MG + 50 MG COM CT FR VD AMB X 10 - 200 MG + 50 MG COM CT FR VD AMB X 30 - 200 MG + 50 MG COM CT FR VD AMB X 60
28/08/2018	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE	VP/VPS	200 MG + 50 MG COM 10, 30 E 60 COMPRIMIDOS

							<p>MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS</p>		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--