

Cronomet<sup>®</sup>  
(carbidopa/levodopa), MSD

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Comprimidos de Desintegração Lenta

50/200 mg

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

---

**Cronomet<sup>®</sup>**  
**(carbidopa/levodopa), MSD**

### APRESENTAÇÕES

Cronomet é apresentado em comprimidos de 50/200 mg de carbidopa/levodopa acondicionados em embalagem com 20 comprimidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

**Ingredientes ativos:** cada comprimido contém 50 mg de carbidopa e 200 mg de levodopa.

**Ingredientes inativos:** óxido férrico (vermelho), amarelo quinolina, hiprolose, copolímero acetato de polivinil-ácido crotonico e estearato de magnésio.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

---

### 1. INDICAÇÕES

- Doença de Parkinson idiopática;
- Parkinsonismo pós-encefáltico;
- Parkinsonismo sintomático (intoxicação por manganês ou monóxido de carbono);
- Pacientes com doença de Parkinson ou parkinsonismo que usam preparações vitamínicas contendo piridoxina;
- Para reduzir o tempo sem tratamento (“*off*”) em pacientes previamente tratados com preparações de levodopa/inibidor da descarboxilase, ou com levodopa apenas, que apresentam flutuações motoras caracterizadas por deterioração de final de dose, discinesias de pico, acinesia ou evidências semelhantes de distúrbios motores de curta duração.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de CRONOMET<sup>®</sup> foi estabelecida em doze estudos clínicos realizados em pacientes com doença de Parkinson. Esses protocolos consistiram em três estudos multicêntricos cruzados, controlados, duplo-cegos, de duplo observador, para demonstrar os dados de eficácia e segurança, bem como avaliar a resposta clínica (incluindo flutuações motoras) e a tolerabilidade ao tratamento com a nova formulação; um estudo não controlado de longa duração para avaliar a resposta clínica, a segurança e a tolerabilidade, bem como para desenvolver recomendações posológicas apropriadas; e sete estudos abertos de segurança, tolerabilidade e eficácia, em pacientes com doença de Parkinson avançada ou sofrendo de fenômenos “*wearing-off*”. Os nove estudos iniciais demonstraram que, em comparação com a formulação convencional, a formulação de liberação controlada reduz o tempo “*off*” e proporciona melhor benefício terapêutico global em pacientes com flutuações motoras (com base na Escala da Doença de Parkinson da Universidade de Nova York, NYUPDS, e na Escala de Incapacidade da Universidade Northwestern, NUDS). Em pacientes com graus mais leves da doença (que não apresentam flutuações motoras), CRONOMET<sup>®</sup> proporciona benefício terapêutico equivalente ao da formulação convencional com redução da frequência posológica.

Um estudo adicional, multicêntrico, prospectivo, de regime aberto avaliou a eficácia e segurança de CRONOMET<sup>®</sup> em 450 pacientes com doença de Parkinson leve a moderada, que estavam em tratamento ótimo com a formulação convencional, utilizando um protocolo de conversão modificado de acordo com as necessidades individuais de cada paciente para otimizar o benefício terapêutico. Os pacientes foram divididos em dois subgrupos de acordo com a gravidade da doença: o grupo A incluiu 299 pacientes que apresentavam flutuações motoras (deterioração de final de dose, acinesia noturna, discinesias de pico e distonia de período “*off*”). O Grupo B consistiu em 151 pacientes com doença menos grave, sem complicações motoras. Com relação à eficácia, tanto os pacientes do grupo A (com flutuações) como do grupo B (doença menos grave) apresentaram melhora significativa em todas as subescalas da UPDRS (Escala Unificada para Avaliação da Doença de Parkinson), bem como na escala de Hoehn & Yahr e de Schwab & England ( $p < 0,001$  a  $p < 0,01$  em todos os parâmetros analisados). No grupo A, foi demonstrada melhora significativa da incapacidade em termos de qualidade do sono ( $p < 0,001$ ), discinesias de pico ( $p < 0,001$ ) e duração da distonia no início da manhã ( $p < 0,05$ ). Em ambos os grupos, a porcentagem dos pacientes que melhoraram (escala de avaliação global) com o tratamento com CRONOMET<sup>®</sup> em comparação com o período basal com a formulação convencional variou de 58% a 66,7%, em contraposição aos pacientes que não tiveram alterações (26% a 36,5%) e pacientes que pioraram (0,4 % a 6,3%). Com relação à preferência pelo tratamento, 81% do grupo A e 73,8% do grupo B preferiram CRONOMET<sup>®</sup>, devido à melhora da situação motora e geral,

maior duração da ação antiparkinsoniana para cada dose, aumento da confiança na condição funcional e diminuição de problemas relacionados à medicação.

O efeito do tratamento a longo prazo com CRONOMET<sup>®</sup> foi estudado em 35 pacientes com doença de Parkinson com flutuações da resposta motora em um estudo aberto, de variação de dose, bem como em um estudo cruzado e duplo-cego, que comparou CRONOMET<sup>®</sup> com a formulação convencional durante um período de até 4 anos. Ao final desses estudos, o número de doses de medicação caiu de uma média inicial de  $6,9 \pm 0,4$  doses por dia para  $4,9 \pm 0,4$  doses/dia em 12 e 18 meses e para  $5,3 \pm 0,4$  doses/dia em 24 meses ( $p = 0,0001$ ). Os intervalos médios entre doses aumentaram para  $3,9 \pm 0,2$  h em 12 meses,  $4,0 \pm 0,3$  h em 18 meses e  $3,8 \pm 0,3$  h em 24 meses ( $p = 0,0001$ ), em comparação com a formulação convencional ( $2,5 \pm 0,1$  h). Além disso, os pacientes apresentaram menos períodos “off”, de uma média de  $3,0 \pm 0,3$  por dia com a formulação convencional para  $1,8 \pm 0,3$  por dia em 12 meses,  $2,2 \pm 0,4$  por dia em 18 meses e  $2,3 \pm 0,4$  por dia em 24 meses ( $p = 0,0312$ ) com CRONOMET<sup>®</sup>. Na maioria dos pacientes, a formulação convencional foi utilizada para proporcionar início mais rápido do efeito antiparkinsoniano, o que indica que o regime terapêutico ótimo pode requerer o uso de ambas as formulações.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de ação

A levodopa alivia os sintomas da doença de Parkinson através da descarboxilação para dopamina no cérebro. A carbidopa, que não cruza a barreira hematoencefálica, inibe apenas a descarboxilação extracerebral da levodopa, fazendo com que mais levodopa esteja disponível para o cérebro e sofra subsequente conversão para dopamina. Isto normalmente elimina a necessidade de altas doses de levodopa em intervalos frequentes. A posologia menor reduz ou pode facilitar a eliminação dos efeitos adversos cardiovasculares e gastrointestinais, especialmente daqueles atribuídos à dopamina formada nos tecidos extracerebrais.

CRONOMET<sup>®</sup> foi desenvolvido para liberar seus ingredientes ativos por um período de 4 a 6 horas. Com esta formulação, há menos variação nos níveis plasmáticos da levodopa e o pico plasmático é 60% menor do que com a formulação convencional.

#### Absorção, Distribuição, Metabolismo e Eliminação

**Metabolismo da Carbidopa:** após administração de uma dose oral de carbidopa radiomarcada a indivíduos saudáveis e a pacientes com doença de Parkinson, foram atingidos níveis plasmáticos máximos de radioatividade em duas a quatro horas em indivíduos saudáveis e em uma e uma e meia a cinco horas em pacientes. Quantidades aproximadamente iguais foram excretadas na urina e nas fezes em ambos os grupos.

A comparação dos metabólitos urinários em indivíduos saudáveis e em pacientes indicou que o fármaco é metabolizado igualmente por ambos os grupos. A excreção urinária do fármaco inalterado foi praticamente completa em sete horas e representou 35% da radioatividade urinária total. Apenas os metabólitos estavam presentes posteriormente.

Entre os metabólitos excretados pelo homem estão o ácido  $\alpha$ -metil-3-metóxi-4-hidróxi-fenilpropiónico e o ácido  $\alpha$ -metil-3,4-diidroxifenilpropiónico. Esses metabólitos responderam por aproximadamente 14% e 10%, respectivamente, dos metabólitos radioativos excretados. Dois metabólitos menores foram encontrados. Um foi identificado como 3,4-diidróxi-fenil-acetona e o outro identificado por tentativa como N-metil-carbidopa. Cada qual respondeu por menos de 5% dos metabólitos urinários. A carbidopa inalterada também esteve presente na urina. Não foram encontrados conjugados.

**Metabolismo da Levodopa:** a levodopa é absorvida rapidamente pelo trato digestório e é amplamente metabolizada. Embora mais de 30 metabólitos possam ser formados, ela é convertida principalmente a dopamina, epinefrina, norepinefrina e, eventualmente, a ácido diidroxifenilacético, ácido homovanílico e ácido vanilmandélico. A 3-0-metildopa aparece no plasma e fluido cerebrospinal. Seu significado não é conhecido.

Quando doses únicas de teste da levodopa radioativa são administradas a pacientes em jejum com doença de Parkinson, os níveis plasmáticos de radioatividade atingem um nível máximo em meia hora a duas horas e permanecem mensuráveis por quatro a seis horas. Nos níveis máximos, cerca de 30% da radioatividade ocorre como catecolaminas, 15% como dopamina e 10% como dopa. Os compostos radioativos são excretados rapidamente na urina; um terço da dose aparece em duas horas. 80 a 90% dos metabólitos urinários são ácidos fenilcarboxílicos, principalmente ácido homovanílico. Durante 24 horas, 1% a 2% da radioatividade recuperada corresponde à dopamina e menos de 1% a epinefrina, norepinefrina e levodopa inalterada.

**Efeito da Carbidopa sobre o metabolismo da Levodopa:** em indivíduos saudáveis, a carbidopa aumentou os níveis plasmáticos de levodopa consistentemente em quantidades estatisticamente significativas, medidas em relação ao placebo. Isto foi demonstrado quando a carbidopa foi administrada antes da levodopa e quando os dois fármacos foram administrados simultaneamente. Em um estudo, o pré-tratamento com carbidopa aumentou os níveis plasmáticos de uma dose única de levodopa cerca de cinco vezes e prolongou a duração das concentrações plasmáticas mensuráveis de levodopa de quatro a oito horas. Quando os dois fármacos foram administrados simultaneamente em outros estudos, foram obtidos resultados semelhantes.

Em um estudo, no qual uma dose única de levodopa radiomarcada foi administrada a pacientes com doença de Parkinson, que haviam sido pré-tratados com carbidopa, houve um aumento, de 3 horas a 15 horas, na meia-vida da radioatividade plasmática total derivada da levodopa. A proporção de radioatividade remanescente como levodopa não metabolizada foi aumentada pelo menos em três vezes pela carbidopa. Os níveis plasmáticos e urinários de dopamina e de ácido homovanílico foram ambos diminuídos pelo pré-tratamento com carbidopa.

**Farmacocinética de CRONOMET<sup>®</sup>:** a farmacocinética da levodopa, após a administração de CRONOMET<sup>®</sup>, foi estudada em voluntários saudáveis jovens e idosos. O tempo médio para pico plasmático da levodopa após CRONOMET<sup>®</sup> foi de aproximadamente duas horas, em comparação com 0,75 hora com a formulação convencional. Os níveis plasmáticos médios de pico da levodopa foram 60% menores com

CRONOMET<sup>®</sup> do que com a formulação convencional. A absorção *in vivo* da levodopa, após a administração de CRONOMET<sup>®</sup>, foi contínua por 4 a 6 horas. Nestes estudos, assim como com pacientes, as concentrações plasmáticas de levodopa flutuaram em uma faixa mais estreita do que com a formulação convencional. Como a biodisponibilidade da levodopa de CRONOMET<sup>®</sup>, em relação à formulação convencional, é de aproximadamente 70%, a dose diária de levodopa na formulação de liberação controlada será usualmente maior que com as formulações convencionais. Não houve evidências de que CRONOMET<sup>®</sup> liberou seus ingredientes de maneira rápida ou incontrolada. A farmacocinética da levodopa, após a administração de CRONOMET<sup>®</sup> 25/100, foi estudada em pacientes com doença de Parkinson. A administração crônica, 2x/dia em regime aberto, durante 3 meses com CRONOMET<sup>®</sup> 25/100 (intervalo: 50 mg de carbidopa, 200 mg de levodopa até 150 mg de carbidopa, 600 mg de levodopa por dia) não resultou em acúmulo de levodopa. A biodisponibilidade ajustada para a dose para um comprimido de CRONOMET<sup>®</sup> 25/100 foi equivalente à de um comprimido de CRONOMET<sup>®</sup> 50/200. A média do pico de concentração de levodopa, após a administração de um comprimido de CRONOMET<sup>®</sup> 25/100, foi maior que 50% da obtida após a administração de um comprimido de CRONOMET<sup>®</sup> 50/200. Os níveis médios plasmáticos de tempo para o pico podem ser discretamente menores para CRONOMET<sup>®</sup> 25/100 do que para CRONOMET<sup>®</sup> 50/200.

**Farmacodinâmica de CRONOMET<sup>®</sup>:** a doença de Parkinson é um distúrbio neurológico degenerativo caracterizado por perda progressiva de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais. Os sinais e sintomas, incluindo rigidez, tremor, bradicinesia, alterações posturais e distúrbios de caminhada, são geralmente tratados adequadamente com fármacos que imitam ou substituem a dopamina depletada. CRONOMET<sup>®</sup>, que combina o precursor de dopamina, levodopa, e o inibidor periférico de levodopa/descarboxilase, carbidopa, é eficaz em fornecer dopamina ao cérebro. A carbidopa, que não atravessa a barreira hematoencefálica, aumenta tanto os níveis plasmáticos como a meia-vida plasmática de levodopa pela inibição da descarboxilação da levodopa extracerebral, principalmente na mucosa intestinal.

Pacientes com doença de Parkinson tratados com preparações contendo levodopa podem desenvolver flutuações motoras caracterizadas por falha de final de dose, discinesia de pico de dose e acinesia. Pacientes com flutuações motoras recebendo CRONOMET<sup>®</sup> podem desenvolver discinesias mais frequentemente em dose mais altas (mais de 1500 mg de levodopa diariamente) em associação a uma redução de "tempo sem medicamento".

A forma avançada das flutuações motoras (fenômeno "on-off") é caracterizada por alterações imprevisíveis de mobilidade para imobilidade. Embora as causas das flutuações motoras não sejam completamente compreendidas, demonstrou-se que podem ser atenuadas por regimes terapêuticos que produzam níveis plasmáticos estáveis de levodopa.

CRONOMET<sup>®</sup> contém 50 mg de carbidopa e 200 mg de levodopa em uma forma farmacêutica de liberação controlada, elaborada para liberar esses ingredientes durante um período de 4 a 6 horas. Com esta formulação ocorre menos variação nos níveis plasmáticos de levodopa do que com a formulação convencional.

Nos estudos clínicos, os pacientes com flutuações motoras moderadas a graves que receberam CRONOMET<sup>®</sup> apresentaram reduzido tempo "off" em comparação com a formulação convencional. As classificações globais de melhora e as atividades do cotidiano no estado "on" e "off", determinadas tanto pelo paciente como pelo médico, foram melhores durante a terapia com CRONOMET<sup>®</sup> do que com a formulação convencional. Os pacientes consideraram CRONOMET<sup>®</sup> mais útil para as suas flutuações motoras e o preferiram em relação à formulação convencional. Em pacientes sem flutuações motoras, CRONOMET<sup>®</sup>, sob condições controladas, proporcionou o mesmo benefício terapêutico com administração menos frequente em comparação com a formulação convencional.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso simultâneo de inibidores da monoaminoxidase e CRONOMET<sup>®</sup> é contraindicado. Esses inibidores devem ser interrompidos pelo menos duas semanas antes de se iniciar o tratamento com CRONOMET<sup>®</sup>. CRONOMET<sup>®</sup> pode ser administrado concomitantemente com a dose recomendada pelo fabricante de um inibidor da MAO com seletividade para o tipo B da MAO (por exemplo, cloridrato de selegilina) (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outros Medicamentos**).

CRONOMET<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com notória hipersensibilidade a este medicamento e no glaucoma de ângulo estreito.

Dada a possibilidade de a levodopa ativar o melanoma maligno, CRONOMET<sup>®</sup> não deve ser utilizado em pacientes com lesões cutâneas suspeitas ou não diagnosticadas ou com história de melanoma.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando os pacientes estiverem recebendo monoterapia com levodopa, esta deve ser descontinuada pelo menos 8 horas antes do início da terapia com CRONOMET<sup>®</sup> (ou pelo menos 12 horas, se tiver sido administrada levodopa pura de liberação lenta).

Podem ocorrer discinesias em pacientes previamente tratados com levodopa apenas, pois a carbidopa permite que mais levodopa atinja o cérebro e, portanto, mais dopamina seja formada. A ocorrência de discinesias pode requerer redução posológica.

Como com a levodopa, CRONOMET<sup>®</sup> pode causar movimentos involuntários e distúrbios mentais. Essas reações são correlacionadas ao aumento da dopamina cerebral após a administração de levodopa. A redução posológica pode ser necessária. Todos os pacientes devem ser observados cuidadosamente quanto ao desenvolvimento de depressão com tendências suicidas concomitantes. Os pacientes com história passada ou atual de psicose devem ser tratados com cautela.

CRONOMET<sup>®</sup> deve ser administrado cautelosamente aos pacientes com doença cardiovascular ou pulmonar grave, asma brônquica, doença endócrina, hepática ou renal ou histórico de úlcera péptica ou convulsões.

Deve-se ter cuidado ao administrar CRONOMET<sup>®</sup> a pacientes com história de infarto de miocárdio recente, que tenham arritmias ventriculares, nodais ou atriais residuais. Nesses pacientes, a função cardíaca deve ser monitorizada, com particular atenção ao período de administração inicial e titulação.

Os pacientes com glaucoma de ângulo aberto crônico podem ser tratados de forma cautelosa com CRONOMET<sup>®</sup>, desde que a pressão intraocular esteja bem controlada e o paciente cuidadosamente monitorizado quanto às mudanças na pressão intraocular durante o tratamento. Um complexo sintomático, que lembra a Síndrome Neuroléptica Maligna, com rigidez muscular, elevação da temperatura corpórea, alterações mentais e aumento da CPK sérica, foi relatado quando os agentes antiparkinsonianos foram retirados abruptamente. Portanto, os pacientes devem ser observados cuidadosamente quando a posologia de combinações levodopa-carbidopa for reduzida abruptamente ou descontinuada, em especial se estiver recebendo neurolépticos.

A levodopa tem sido associada à sonolência e a episódios de início do sono. O início repentino do sono durante as atividades diárias, em alguns casos sem sinais de consciência e alerta, foi relatado muito raramente. Os pacientes devem ser informados sobre isso e alertados para ter cuidado ao dirigir ou operar máquinas durante o tratamento com levodopa. Pacientes que apresentarem sonolência e/ou um episódio de início repentino de sono devem evitar dirigir ou operar máquinas.

CRONOMET<sup>®</sup> não é recomendado para o tratamento de reações extrapiramidais induzidas por drogas.

Avaliações periódicas da função renal, cardiovascular, hematopoiética e hepáticas são recomendadas durante terapia de longo prazo.

**Melanoma:** estudos epidemiológicos demonstraram que pacientes com doença de Parkinson apresentam risco maior (aproximadamente 2 a 6 vezes maior) de desenvolver melanoma do que a população geral. Não se sabe se o aumento do risco observado foi decorrente da doença de Parkinson ou por outros fatores, como medicamentos para tratar a doença de Parkinson.

Pelos motivos mencionados acima, pacientes e profissionais de saúde são aconselhados a monitorar regularmente o aparecimento de melanomas ao utilizar CRONOMET<sup>®</sup> para qualquer indicação. De preferência, devem ser realizados exames cutâneos periódicos por indivíduos apropriadamente qualificados (por exemplo, dermatologistas).

Os pacientes devem ser monitorados regularmente quanto ao desenvolvimento de distúrbio do controle do impulso. Os pacientes e seus cuidadores devem estar cientes de que os sintomas comportamentais do distúrbio do controle do impulso (tais como jogo patológico, hipersexualidade, aumento da libido, gastar/comprar compulsivamente e beber/comer compulsivamente), foram relatados em pacientes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos com dopaminérgicos para doença de Parkinson. Recomenda-se a revisão do tratamento caso tais sintomas se desenvolvam.

**Gravidez e Lactação:** categoria de risco: D. Apesar de os efeitos de CRONOMET<sup>®</sup> sobre a gravidez humana serem desconhecidos, tanto a levodopa como combinações de carbidopa e levodopa causaram malformações viscerais e esqueléticas em coelhos. Portanto, o uso de CRONOMET<sup>®</sup> por mulheres em idade fértil requer que os benefícios antecipados da droga sejam ponderados contra os possíveis riscos, se ocorrer gravidez.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

Não se sabe se a carbidopa ou a levodopa são secretadas no leite humano. Em um estudo de uma mulher lactante com doença de Parkinson foi relatada excreção da levodopa no leite materno. Como muitas drogas são secretadas desta forma e, em virtude do potencial para reações adversas graves em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o uso de CRONOMET<sup>®</sup>, levando em consideração a importância da droga para a mãe.

**Uso Pediátrico:** a eficácia e a segurança de CRONOMET<sup>®</sup> em crianças não foram estabelecidas, e o uso em pacientes abaixo de 18 anos de idade não é recomendado.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se ter cautela quando CRONOMET<sup>®</sup> for administrado concomitantemente com as seguintes drogas:

**Agentes Anti-hipertensivos:** ocorreu hipotensão postural sintomática quando combinações de levodopa/inibidores da descarboxilase foram adicionadas ao tratamento de pacientes recebendo algumas drogas anti-hipertensivas. Portanto, quando a terapia com CRONOMET<sup>®</sup> for iniciada, pode ser necessário ajuste posológico das drogas anti-hipertensivas.

**Antidepressivos:** houve raros relatos de reações adversas, incluindo hipertensão e discinesia, resultante do uso concomitante de antidepressivos tricíclicos e preparações de levodopa-carbidopa.

Para pacientes recebendo inibidores da monoaminoxidase, veja **CONTRAINDICAÇÕES**.

**Ferro:** estudos demonstram uma redução na biodisponibilidade de carbidopa e/ou levodopa quando administradas com sulfato ferroso ou gluconato de ferro.

**Outras Drogas:** os antagonistas de receptor da Dopamina D<sub>2</sub> (por exemplo, fenotiazidas, butirofenonas e risperidona) e a isoniazida podem reduzir os efeitos terapêuticos da levodopa. Foi relatado que os efeitos benéficos da levodopa na doença de Parkinson foram revertidos pela fenitoína e papaverina. Os pacientes que usam estas drogas com CRONOMET<sup>®</sup> devem ser observados cuidadosamente quanto à perda da resposta terapêutica.

Não é recomendado o uso de CRONOMET<sup>®</sup> com agentes depletors de dopamina (por exemplo, reserpina e tetrabenazina) ou outras drogas conhecidas por esgotar as reservas de monoaminas.

A terapia concomitante com selegilina e carbidopa-levodopa pode estar associada à hipotensão ortostática grave não atribuível a carbidopa-levodopa apenas (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em local fresco. Proteger da luz.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

**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.**

**Aparência:** comprimido de liberação prolongada, cor de pêssego, oval, com a inscrição "521" em um dos lados e o outro profundamente sulcado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de CRONOMET<sup>®</sup> contêm uma relação de 1:4 de carbidopa para levodopa (carbidopa 50 mg/levodopa 200 mg por comprimido). A posologia diária de CRONOMET<sup>®</sup> deve ser determinada através da titulação cuidadosa. Os pacientes devem ser monitorizados rigorosamente durante o período de ajuste das doses, particularmente em relação ao aparecimento ou piora de náuseas ou movimentos involuntários anormais, incluindo discinesias, coreia e distonia.

CRONOMET<sup>®</sup> 50/200 pode ser administrado inteiro ou em metades. Para que as propriedades de liberação controlada do produto sejam mantidas, **não mastigar ou triturar** os comprimidos.

As drogas antiparkinsonianas padrão, que não a levodopa isoladamente, podem ser continuadas durante o uso de CRONOMET<sup>®</sup>, apesar de a posologia poder necessitar de algum ajuste.

Como a carbidopa previne a reversão dos efeitos da levodopa causados pela piridoxina CRONOMET<sup>®</sup> pode ser dado a pacientes que recebam suplementos de piridoxina (vitamina B6).

### POSOLOGIA INICIAL

**Pacientes em tratamento com combinações convencionais de levodopa e inibidores da descarboxilase:** a posologia de CRONOMET<sup>®</sup> deve ser ajustada para fornecer aproximadamente 10% a mais de levodopa por dia, embora possa ser preciso aumentá-la para até 30% a mais de levodopa, dependendo da resposta clínica (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR, Titulação**). O intervalo entre as doses de CRONOMET<sup>®</sup> deve ser de 4 a 8 horas, durante o dia (veja **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética**).

Segue abaixo um guia para o início do tratamento com CRONOMET<sup>®</sup>:

<b>Diretrizes para conversão inicial de um inibidor da descarboxilase + levodopa para CRONOMET<sup>®</sup></b>	
Inibidor da descarboxilase/levodopa	CRONOMET <sup>®</sup> 50/200 mg
Dose diária total (*) de levodopa (mg)	Esquema sugerido
300-400	1 comprimido 2x/dia
500-600	1 ½ comprimido 2x/dia ou 1 comprimido 3x/dia
700-800	4 comprimidos no total, divididos em 3 ou mais tomadas (+)
900-1000	5 comprimidos no total, divididos em 3 ou mais tomadas (++)

(\*) Para outras posologias não apresentadas na tabela, veja acima: **POSOLOGIA E MODO DE USAR, Posologia Inicial** - Pacientes em tratamento com combinações convencionais de levodopa e inibidores da descarboxilase.

(+) Por exemplo: 1 ½ pela manhã - 1 ½ à tarde - 1 à noite

(++) Por exemplo: 2 pela manhã - 2 à tarde - 1 à noite

### Pacientes em tratamento com levodopa isoladamente

A levodopa deve ser descontinuada pelo menos 8 horas antes do início da terapia com CRONOMET<sup>®</sup>. Em pacientes com doença leve a moderada, a dose inicial recomendada é de 1 comprimido de CRONOMET<sup>®</sup> duas a três vezes ao dia.

### Pacientes que não recebem levodopa

Em pacientes com doença leve a moderada, a dose inicial recomendada é de 1 comprimido de CRONOMET<sup>®</sup> duas a três vezes ao dia. Posologias iniciais não devem exceder a 600 mg por dia de levodopa, nem serem dadas em intervalos menores que 6 horas.

### Titulação

Após o início da terapia, as doses e o intervalo podem ser aumentados ou diminuídos, dependendo da resposta terapêutica. A maioria dos pacientes é adequadamente tratada com 2 a 8 comprimidos por dia, administrados em doses divididas entre intervalos variando de 4 a 12 horas, durante o dia. Doses maiores (até 12 comprimidos) e intervalos mais curtos (menores do que 4 horas) foram utilizados, mas não são geralmente recomendadas.

Quando as doses de CRONOMET<sup>®</sup> são dadas em intervalos menores do que 4 horas ou quando as doses divididas não forem iguais, recomenda-se que as doses menores sejam dadas no final do dia.

### Manutenção

Como a doença de Parkinson é progressiva, avaliações periódicas são recomendadas e ajustes do regime posológico de CRONOMET<sup>®</sup> podem ser necessários.

### Adição de outras medicações antiparkinsonianas

Agentes anticolinérgicos, agonistas da dopamina e amantadina podem ser dados com CRONOMET<sup>®</sup>. Ajustes posológicos de CRONOMET<sup>®</sup> podem ser necessários, quando estes agentes são adicionados a um tratamento pré-existente com CRONOMET<sup>®</sup>.

### Interrupção da terapia

Os pacientes devem ser observados cuidadosamente se for necessária redução abrupta ou descontinuação de CRONOMET<sup>®</sup>, especialmente naqueles que recebem neurolépticos (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Se for necessária anestesia geral, CRONOMET<sup>®</sup> pode ser continuado enquanto for permitido ao paciente tomar medicações orais. Se a terapia for interrompida temporariamente, a posologia usual deve ser administrada tão logo o paciente possa tomar medicação oral.

**Este medicamento não deve ser triturado ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos controlados com pacientes com flutuações motoras moderadas ou intensas, CRONOMET<sup>®</sup> não produziu efeitos adversos que fossem próprios da formulação de liberação controlada.

O evento adverso relatado mais frequentemente foi discinesia (uma forma de movimento anormal involuntário). Uma incidência um pouco maior de discinesia foi observada com CRONOMET<sup>®</sup> do que com a formulação convencional, devido a substituição do tempo “off” (o qual é reduzido com CRONOMET<sup>®</sup>) pelo tempo “on” (o qual algumas vezes é acompanhado de discinesia).

Outros efeitos adversos relatados frequentemente (cerca de 2%) foram: náuseas, alucinações, confusão, tonturas, coreia e boca seca.

Os efeitos adversos que ocorreram menos frequentemente (1 a 2%) foram: alterações dos sonhos, distonia, sonolência, incluindo muito raramente sonolência diurna excessiva e episódios súbitos de início de sono, insônia, depressão, astenia, vômitos e anorexia.

Outros efeitos colaterais relatados nos estudos clínicos ou na experiência pós-comercialização incluem:

**Geral:** dor torácica, síncope;

**Cardiovascular:** palpitação, efeitos ortostáticos, incluindo episódios hipotensivos;

**Gastrointestinal:** constipação, diarreia, dispepsia, dor gastrointestinal, saliva escura;

**Hipersensibilidade:** angioedema, urticária, prurido;

**Metabólico:** perda de peso;

**Sistema Nervoso/Psiquiátrico:** síndrome maligna neuroléptica (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), agitação, ansiedade, diminuição da acuidade mental, parestesia, desorientação, fadiga, cefaleia, distúrbios extrapiramidais e de movimento, queda, anormalidades de caminhada, câibras musculares, fenômeno *on-off*, episódios psicóticos, incluindo alucinações e ideação paranoide.

No uso pós-comercialização, jogo patológico (compulsivo), aumento da libido, hipersexualidade, gastar/comprar compulsivamente e beber/comer compulsivamente foram relatados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos com dopaminérgicos e raramente em pacientes tratados com levodopa, incluindo CRONOMET<sup>®</sup> (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**);

**Respiratório:** dispneia;

**Pele:** rubor, alopecia, erupção cutânea, suor escuro;

**Sentidos:** visão turva;

**Urogenital:** urina escura.

**Outros efeitos adversos relatados com levodopa ou com combinações de levodopa/carbidopa, e que podem ser efeitos adversos potenciais com CRONOMET<sup>®</sup>, estão listados abaixo:**

**Cardiovascular:** irregularidades cardíacas, hipertensão, flebite;

**Gastrointestinal:** gosto amargo, sialorreia, disfagia, bruxismo, soluço, sangramento gastrointestinal, flatulência, sensação de queimação da língua, desenvolvimento de úlcera duodenal;

**Hematológico:** leucopenia, anemia hemolítica e não hemolítica, trombocitopenia, agranulocitose;

**Sistema Nervoso/Psiquiátrico:** ataxia, dormência, aumento do tremor da mão, contratura muscular, blefarospasmo, trismo, ativação da síndrome de Horner latente, euforia e demência, depressão com tendências suicidas;

**Pele:** aumento da sudorese;

**Sentidos:** diplopia, pupilas dilatadas, crises oculogíricas;

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

**Miscelânea:** ganho de peso, edema, fraqueza, desmaio, rouquidão, mal-estar, fogachos, sensação de estimulação, padrões respiratórios estranhos, melanoma maligno (veja **CONTRAINDICAÇÕES**), púrpura de Henoch-Schonlein.

Ocorreram convulsões; no entanto, não se estabeleceu uma relação causal com a levodopa ou com combinações de levodopa/carbidopa.

**Exames laboratoriais**

Os exames laboratoriais relatados como anormais foram creatinina, ácido úrico, fosfatase alcalina, AST, ALT, desidrogenase lática, bilirrubina, nitrogênio ureico e teste de Coombs.

Houve relatos de redução dos níveis de hemoglobina, hematócrito, elevação dos níveis de glicemia e de leucócitos, bactérias e sangue na urina.

As preparações de carbidopa-levodopa podem causar uma reação de falso-positiva para corpos cetônicos na urina quando uma fita reagente é utilizada para determinação de cetonúria. Essa reação não será alterada por ebulição da amostra de urina. Exames falso-negativos podem resultar do uso de métodos glicose-oxidase de teste para glicosúria.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

O tratamento da superdosagem aguda com CRONOMET<sup>®</sup> é basicamente o mesmo da superdosagem de levodopa; entretanto, a piridoxina não é eficaz para a reversão das ações de CRONOMET<sup>®</sup>.

Devem ser empregadas medidas gerais de suporte, associadas à lavagem gástrica imediata. Fluidos intravenosos devem ser dados com cuidado e as vias aéreas mantidas adequadamente.

Deve-se instituir monitorização eletrocardiográfica e observação cuidadosa quanto ao desenvolvimento de arritmias; se necessário, devem ser administradas drogas antiarrítmicas apropriadas. Deve-se considerar a possibilidade de o paciente ter tomado outras drogas, além de CRONOMET<sup>®</sup>. Até o momento não foi relatada a experiência com diálise; portanto, seu valor na superdosagem é desconhecido.

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



**DIZERES LEGAIS**

---

MS 1.0029.0017

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Registrado e importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Indústria Brasileira

MSD *On Line* 0800-0122232

E-mail: [online@merck.com](mailto:online@merck.com)

[www.msdonline.com.br](http://www.msdonline.com.br)

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.

Via Emilia, 21, 27100 Pavia

Itália

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 1.161 - Sousas, Campinas/SP

Cronomet\_BU03\_082013\_VPS

Venda sob prescrição médica.



Número do expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens Alterados
0621525/13-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/07/2013	30/07/2013	- Informações exigidas pela norma; - Itens <b>4. CONTRAINDICAÇÕES; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; e 9. REAÇÕES ADVERSAS</b>
	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2013	29/11/2013	- Item <b>6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</b>