

**EKSON**

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.  
Comprimidos  
100 mg + 25 mg

**BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

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

**I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**EKSON**

levodopa + cloridrato de benserazida

**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**

**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos com 100 mg + 25 mg; embalagens com 10 ou 30 comprimidos.

**USO ORAL**

**USO ADULTO A PARTIR DE 25 ANOS DE IDADE**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de Ekson contém:

levodopa.....100 mg  
cloridrato de benserazida.....28,5 mg  
(equivalente a 25 mg de benserazida)

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

**II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Ekson 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

Ekson 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.

Esse medicamento 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.

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 à 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.

Ghika J e cols., conduziu estudo piloto, aberto, multicêntrico, com duração de 14 semanas, em 61 pacientes com doença de Parkinson: 5 (8%) eram pacientes recém diagnosticados; 39 (64%) apresentavam flutuações dos sintomas e 17 (28%) não apresentavam flutuações dos sintomas. Os pacientes apresentavam a doença na escala de Hoehn e Yahr de 2,6 com duração média da doença de 7,4 anos. O tratamento pré-estudo foi mantido estável por 2 semanas antes da admissão no primeiro período de 8 semanas, no qual o tratamento padrão com levodopa poderia tanto ser substituído parcialmente, quanto totalmente, pela formulação de liberação dupla.

Na medida do possível, esta foi mantida inalterada durante o segundo período do estudo com duração de 6 semanas, cujo objetivo foi avaliar a eficácia de levodopa / benserazida de liberação dupla. A substituição completa da formulação de levodopa foi atingida em 71% dos pacientes. Os 27% restantes combinaram a formulação de liberação dupla com a formulação padrão de liberação imediata e/ou com a levodopa de liberação lenta (prolongada). A eficácia do tratamento foi avaliada utilizando-se o escore de Webster e qualificada com uma diminuição média de 27% ( $p < 0,001$ ) entre a avaliação basal e a semana 14. Foi também observada uma significativa redução dos eventos adversos relatados, tais como, discinesia e acinesia de deterioração de final de dose (*wearing-off*) antes (27 pacientes, 44%) e depois (9 pacientes; 17%) da substituição ( $p < 0,02$ ). Esses resultados permitiram inferir que a formulação de liberação dupla é tão boa quanto, ou superior a qualquer outra formulação de levodopa administrada anteriormente. Os autores chegaram à conclusão que a formulação de liberação dupla poderia ser introduzida tanto na terapia inicial como na substituição, apresentando boa eficácia clínica e boa tolerabilidade em todos os estágios da evolução do tratamento da doença de Parkinson idiopática.

Descombes, S e cols., em estudo publicado em 2001 randomizado, duplo-cego cruzado, comparou a administração de dose única matinal de levodopa + benserazida de liberação dupla com a preparação de levodopa + benserazida de liberação lenta (prolongada), em pacientes com doença de Parkinson, com sintomas motores decorrentes de flutuação plasmática da concentração da medicação. Os autores tiveram como objetivo melhorar a deterioração de final de dose (fenômeno *wearing off*) em pacientes com doença de Parkinson que eram tratados com uma formulação de levodopa + benserazida de liberação imediata que foi substituída por uma formulação de liberação lenta (prolongada), sem uma eficácia satisfatória. A proposta do estudo foi melhorar o controle da flutuação dos sintomas em pacientes com doença de Parkinson, por meio da administração de uma nova preparação contendo levodopa + benserazida de liberação dupla. Os resultados mostraram que o tempo médio para o início de ação foi menor com a formulação de liberação dupla (43±31 minutos) do que com a formulação de liberação lenta (prolongada) (81±39 minutos) ( $p < 0,001$ ), enquanto o tempo médio para voltar à condição *off* foi semelhante para ambas as formulações.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agid Y. Levodopa: is toxicity a myth? *Neurology* 1999, 50:858-63.
2. Parkinson Study Group. *JAMA* 2000; 284:231
3. Gourdreau 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
7. Ghika J, Gachoud JP, Gasser U. Clinical efficacy and tolerability of a new levodopa/benserazide dual-release formulation in parkinsonian patients. *L-Dopa Dual-Release Study Group. Clin Neuropharmacol.* 1997 Apr;20(2):130-9.
8. Descombes S., Bonnet, A.M., Gasser, U.E., Thalamas, C., Dingemans, J., Arnulf, I., Bareille, M.P., Y. Agid, Y., and Rascol, O. Dual-release formulation, a novel principle in L-dopa treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 2001;56:1239-1242

### 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 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 Ekson é de aproximadamente 25 minutos para os comprimidos 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 Ekson.

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

A ingestão de alimentos reduz a velocidade e a extensão de absorção de 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% da 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 de levodopa + cloridrato de benserazida.

A redução da descarboxilação periférica de 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 geriátricos (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**

Levodopa + cloridrato de benserazida 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. Levodopa + cloridrato de benserazida 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 de levodopa**

Em pacientes parkinsonianos idosos (65 - 78 anos de idade) tanto a meia-vida de eliminação de 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 + benserazida.

**Mutagenicidade:** não foi observada mutagenicidade de levodopa + benserazida e seus componentes pelo teste de Ames. Não há dados adicionais disponíveis.

**Fertilidade:** não foram realizados estudos de fertilidade em animais para avaliar o efeito de levodopa + benserazida.

**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**

Ekson é contraindicado em:

- Pacientes com hipersensibilidade conhecida a levodopa, a benserazida ou a qualquer outro componente da formulação.
- Pacientes recebendo inibidores não-seletivos da monoaminoxidase (IMAOs), devido ao risco de crise hipertensiva (vide “5. 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 Ekson (vide item “Interações medicamentosas”).
- Pacientes com função endócrina, renal ou hepática descompensadas, 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 “5. Advertências e Precauções”). Se ocorrer gravidez durante o tratamento com Ekson, o uso do medicamento deve ser descontinuado, conforme orientação de seu médico.

Mães em tratamento com Ekson 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**

Ekson 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”).

### **Medicamentos dopaminérgicos**

Transtornos de controle de impulsos como vício em jogos de azar, libido aumentada e hipersexualidade têm sido relatados em pacientes com doença de Parkinson tratados com agonistas da dopamina. Não há relação causal estabelecida entre levodopa +

benserazida, que não é um agonista da dopamina, e estes eventos. Entretanto, recomenda-se precaução, pois levodopa + cloridrato de benserazida 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 Ekson 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 Ekson pode ser retomado após a cirurgia, com reintrodução gradual e elevação da dose até o nível posológico antes da cirurgia.

Se Ekson 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 Ekson. Caso contrário, possivelmente ocorrerão efeitos adversos como crise hipertensiva (vide itens “4. Contraindicações” e “6. 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 “6. Interações medicamentosas”).

Ekson 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 Ekson 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 Ekson ou da outra substância (vide “6. 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**

Ekson 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 coloca-los ou colocar 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 “2. 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 Ekson.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou em idade fértil na ausência de método contraceptivo adequado (vide item “4. Contraindicações”).

Caso ocorra gravidez em uma mulher em tratamento com Ekson, o uso de Ekson deve ser descontinuado (conforme recomendação médica).

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

##### **Lactação**

A segurança do uso de levodopa + benserazida 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.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

##### **Uso pediátrico**

Ekson é contraindicado para pacientes menores que 25 anos de idade (vide item “4. 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.

**Atenção: Contém o corante óxido de ferro vermelho que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.**

**Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.**

**O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.**

**Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante todo o tratamento.**

### **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.

Levodopa + cloridrato de benserazida 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 Ekson. Caso contrário, possivelmente ocorrerão efeitos adversos como crise hipertensiva (vide item “4. Contraindicações”). IMAOs-B seletivos, como a selegilina e rasagilina, e IMAOs-A seletivos, como a moclobemida, podem ser prescritos a pacientes em tratamento com Ekson; 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 a Ekson.

Levodopa + cloridrato de benserazida não deve ser administrado concomitantemente a simpatomiméticos (como epinefrina, norepinefrina, isoproterenol ou amfetamina, 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 do tratamento podem ser intensificados. Pode ser necessária redução da dose de Ekson ou da outra substância.

Quando iniciado o tratamento adjuvante com inibidor da COMT, pode ser necessária redução da dose de Ekson.

Anticolinérgicos não devem ser retirados abruptamente quando se iniciar tratamento com Ekson, pois o efeito da levodopa não é imediato.

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 “5. Advertências e Precauções”).

Anestesia geral com halotano: Ekson 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 e glicosúria. Os resultados para corpos cetônicos no teste de urina podem ser falsos positivos em pacientes que utilizam Ekson.

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 levodopa + cloridrato de benserazida 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**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz, umidade e calor.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua 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.**

**Características físicas e organolépticas:** comprimidos de cor rosa, circulares, monosssectados em cruz em uma face e lisos na outra face.

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Ekson deve ser administrado por via oral. Quando possível, Ekson 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 “6. Interações medicamentosas”) e para facilitar um início de ação mais rápido. Efeitos adversos gastrointestinais, que podem ocorrer principalmente nos estágios iniciais do tratamento, podem ser controlados, em grande parte, com a ingestão de Ekson 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 Ekson devem ser engolidos sem mastigar. Eles podem ser partidos (são birranhurados) para facilitar a deglutição e o ajuste posológico.

### **Posologia**

#### **Dose usual**

O tratamento com Ekson 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 ½ comprimido de Ekson 125 mg, 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 de levodopa + cloridrato de benserazida correspondente à 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 1 comprimido de Ekson 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 Ekson. Entretanto, com a evolução do tratamento com Ekson 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.

#### **Uso em pacientes com insuficiência renal**

No caso de insuficiência renal leve ou moderada não é necessária a redução de dose (vide item “4. Contraindicações”).

#### **Uso em pacientes com insuficiência hepática**

A segurança e a eficácia de levodopa + benserazida não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência hepática (vide item “4. Contraindicações”).

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Ekson 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 levodopa + benserazida, 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 Ekson. 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, à 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 Ekson 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 (cromatúria), passando em geral por 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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 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).

Além disso, para formulações de liberação controlada, uma maior absorção deve ser evitada utilizando método adequado.

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

## III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0443

Registrado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar  
São Paulo - SP  
CNPJ 60.659.463/0029-92  
Indústria Brasileira

Produzido por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
Guarulhos - SP

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO



**0800 701 6900**  
**cac@ache.com.br**  
**8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)**



**EKSON**

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.  
Comprimidos  
200 mg + 50 mg

**BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

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

**I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**EKSON**

levodopa + cloridrato de benserazida

**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**

**APRESENTAÇÃO**

Comprimidos de 200 mg + 50 mg; embalagem com 30 comprimidos.

**USO ORAL**

**USO ADULTO A PARTIR DE 25 ANOS DE IDADE**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de Ekson 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.

**II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Ekson 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 contactados. 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. Gourdreau J., Ahlskog JE. Symptomatic Treatment of Parkinson's Disease: Levodopa. Pág 713-28. In *Parkinson's Disease*. Ebbadi 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 Ekson é de aproximadamente 25 minutos, para os 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 Ekson.

A concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e a extensão de absorção (área sob a curva) de 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 de 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 geriátricos (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**

Ekson 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 de levodopa**

Em pacientes parkinsonianos idosos (65 - 78 anos de idade) tanto a meia-vida de eliminação de 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 Ekson.

##### **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 para avaliar o efeito de Ekson.

#### **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**

Ekson 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 “5. 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 ekson (vide item “6. Interações medicamentosas”).
- Pacientes com função endócrina, renal ou hepática descompensadas, 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 “5. advertências e precauções”). Se ocorrer gravidez durante o tratamento com ekson, o uso do medicamento deve ser descontinuado, conforme orientação de seu médico.

Mães em tratamento com Ekson 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**

Ekson 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 Ekson 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 Ekson.

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”).

##### **Medicamentos dopaminérgicos**

Transtornos de controle de impulsos como vício em jogos de azar, libido aumentada e hipersexualidade têm sido relatados em pacientes com doença de Parkinson tratados com agonistas da dopamina. Não há relação causal estabelecida entre Ekson, que não é um agonista da dopamina, e estes eventos. Entretanto, recomenda-se precaução, pois Ekson 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 Ekson 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 Ekson pode ser retomado após a cirurgia, com reintrodução gradual e elevação da dose até o nível posológico antes da cirurgia.

Se Ekson 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 Ekson. Caso contrário, possivelmente ocorrerão efeitos adversos como crise hipertensiva (vide itens “4. Contraindicações” e “6. 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 “6. Interações medicamentosas”).

Ekson 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 “6. Interações Medicamentosas”).

Ao iniciar um tratamento adjuvante com um inibidor da COMT, uma redução da dosagem de Ekson 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 Ekson ou da outra substância (vide “6. 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**

Ekson 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 “2. 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 Ekson.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou em idade fértil na ausência de método contraceptivo adequado (vide item “4. Contraindicações”).

Caso ocorra gravidez em uma mulher em tratamento com Ekson, o uso do mesmo deve ser descontinuado (conforme recomendação médica).

O uso seguro de Ekson durante o trabalho de parto e no parto não foi estabelecido.

#### **Lactação**

A segurança do uso de Ekson na lactação não foi estabelecida.

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

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

#### **Uso pediátrico**

Ekson é contraindicado para pacientes menores que 25 anos de idade (vide item “4. Contraindicações”).

#### **Uso geriátrico**

Vide item “3. Características Farmacológicas - Farmacocinética em populações especiais”.

#### **Insuficiência renal**

Vide itens “3. Características Farmacológicas - Farmacocinética em populações especiais” e “Posologia”.

#### **Insuficiência hepática**

Vide item “3. Características Farmacológicas - Farmacocinética em populações especiais”.

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

**Atenção: Contém o corante óxido de ferro vermelho que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.**

**Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.**

**O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.**

**Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante todo o tratamento.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interações com outros medicamentos e outras formas de interação**

#### **Interações farmacocinéticas**

A associação do anticolinérgico triexifenidil com comprimidos de Ekson 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 Ekson.

Ekson não deve ser associado a inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) não-seletivos. Se Ekson 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 “4. Contraindicações”). IMAOs-B seletivos, como a selegilina e rasagilina, e IMAOs-A seletivos, como a moclobemida, podem ser prescritos a pacientes em tratamento com Ekson; 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 Ekson.

Ekson não deve ser administrado concomitantemente a 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 do tratamento podem ser intensificados. Pode ser necessária redução da dose de Ekson ou da outra substância.

Quando iniciado o tratamento adjuvante com inibidor da COMT, pode ser necessária redução da dose de Ekson.

Anticolinérgicos não devem ser retirados abruptamente quando se iniciar tratamento com Ekson, pois o efeito da levodopa não é imediato.

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 “5. Advertências e Precauções”).

Anestesia geral com halotano: Ekson 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 e glicosúria. Os resultados para corpos cetônicos no teste de urina podem ser falsos positivos em pacientes que utilizam Ekson. O resultado para o teste de *Coombs* pode dar falso-positivo nos pacientes em tratamento com Ekson.

#### **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**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua 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.**

**Características físicas e organolépticas:** comprimidos de cor rosa, circulares, monossectados em cruz.

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

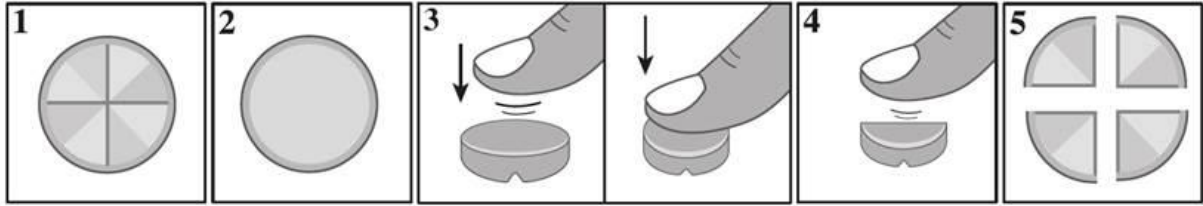
### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Ekson deve ser administrado por via oral. Quando possível, Ekson 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 gastrointestinais, que podem ocorrer principalmente nos estágios iniciais do tratamento, podem ser controlados, em grande parte, com a ingestão de Ekson 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 Ekson 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



#### 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 do comprimido 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 polegar, 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 (quatro partes), deve-se manter o comprimido com a face lisa para cima e pressionar suavemente com o polegar 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 Ekson 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  $\frac{1}{4}$  de comprimido de Ekson (62,5 mg), 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 de Ekson 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  $\frac{1}{2}$  comprimido de Ekson (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 Ekson. Entretanto, com a evolução do tratamento com Ekson 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 "4. Contraindicações").

##### Uso em pacientes com insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de Ekson não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência hepática (vide item "4. Contraindicações").

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Ekson 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 Ekson, 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 Ekson. 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 Ekson 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 Ekson.

**Distúrbios gastrintestinais:** náusea, vômito, diarreia e descoloração da saliva, da língua, dos dentes e da mucosa oral foram relatados com Ekson. Efeitos adversos gastrintestinais indesejáveis podem ocorrer predominantemente em estágios iniciais do tratamento, e são em grande parte controláveis com a ingestão de Ekson 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-glutamyltransferase foi reportado.

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

Pode ocorrer alteração da cor da urina (cromatúria), passando, em geral, por 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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

### Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas de superdose são qualitativamente similares aos efeitos adversos de Ekson 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.**

## III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0443

Registrado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar  
São Paulo - SP  
CNPJ 60.659.463/0029-92  
Indústria Brasileira

Produzido por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
Guarulhos - SP

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO



### 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                      |
| 27/08/2025                    | -                | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A  | N/A              | N/A     | N/A               | <p><b>VP</b></p> <p>I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?</p> <p>III- DIZERES LEGAIS</p> <p><b>VPS</b></p> <p>I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>III- DIZERES LEGAIS</p> | VP/VPS           | Comprimidos<br>100 mg + 25 mg<br>200 mg + 50 mg |
| 02/03/2021                    | 0816432/21-1     | 10457 – SIMILAR – Inclusão inicial de texto de bula                     | NA   | NA               | NA      | NA                | Inclusão Inicial   | VP/VPS           | Comprimidos<br>100 mg + 25 mg                   |

|            |              |   |     |     |     |     |  |        |                               |
|------------|--------------|---|-----|-----|-----|-----|--|--------|-------------------------------|
| 28/08/2018 | 0844196/18-1 | 10450 - SIMILAR<br>– Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | <p><b>VP</b></p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p><b>VPS</b></p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>4. CONTRAINDICAÇÕES</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p> | VP/VPS | Comprimidos<br>200 mg + 50 mg |
| 11/10/2017 | 2105079/17-1 | 10450 - SIMILAR<br>– Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | DIZERES LEGAIS   | VP/VPS | Comprimidos<br>200 mg + 50 mg |

|            |              |   |     |     |     |     |   |        |                               |
|------------|--------------|---|-----|-----|-----|-----|---|--------|-------------------------------|
| 15/12/2015 | 1091072/15-7 | 10756 - SIMILAR<br>- Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade | N/A | N/A | N/A | N/A | IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO  | VP/VPS | Comprimidos<br>200 mg + 50 mg |
| 23/04/2015 | 0350625/15-8 | 10450 - SIMILAR<br>- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                        | N/A | N/A | N/A | N/A | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br><br>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? | VP/VPS | Comprimidos<br>200 mg + 50 mg |
| 07/11/2013 | 0941453/13-3 | 10457 - SIMILAR<br>- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12                                | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A – Inclusão Inicial  | VP/VPS | Comprimidos<br>200 mg + 50 mg |