

Cronomet[®]
(carbidopa/levodopa), MSD

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Cartucho com 20 comprimidos de 50/200 mg de carbidopa/levodopa.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 50 mg de carbidopa e 200 mg de levodopa.

Ingredientes inativos: óxido amarelo de ferro, DAC amarelo 20 Al Lake, hidroxipropilcelulose, copolímero polivinilacetato do ácido crotônico, estearato de magnésio, álcool SD 3 anidro, água purificada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

CRONOMET[®] é uma combinação de duas substâncias para o tratamento da Doença de Parkinson, formulada para proporcionar liberação mais constante dos componentes e diminuir o aparecimento de certas reações indesejáveis.

Manter em local fresco e protegido da luz. Ao adquirir o medicamento confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem do produto. Nunca use medicamento com prazo de validade vencido. Além de não obter o efeito desejado, pode prejudicar sua saúde. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informar ao seu médico se estiver amamentando. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Com o uso de CRONOMET[®] certos efeitos adversos podem ocorrer: movimentos involuntários, câibra e contrações musculares (que geralmente diminuem com a redução da posologia), alterações mentais, depressão, náuseas, perda de peso, vômito, tonturas e outras. Se ocorrerem sintomas ou sensações estranhas, seu médico deve ser informado.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

CRONOMET[®] é contra-indicado em casos de hipersensibilidade a qualquer componente; em pacientes portadores de glaucoma; lesões de pele suspeitas de melanoma ou sem diagnóstico. CRONOMET[®] não deve ser utilizado por grávidas, nutrízes e crianças.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CRONOMET[®] é uma combinação de carbidopa, MSD, um inibidor aminoaromático da descarboxilase ácida, e levodopa, MSD, o precursor metabólico da dopamina, formulados em comprimidos de base polimérica com liberação controlada, para uso no tratamento da Doença e Síndrome de Parkinson. CRONOMET[®] é particularmente útil para reduzir o tempo sem tratamento ("off") de pacientes que previamente usavam uma combinação convencional de levodopa e um inibidor da descarboxilase e que tenham apresentado acinesias previsíveis relacionadas ao pico da dose e flutuações motoras imprevisíveis. Os pacientes com a Doença de Parkinson tratados com preparações contendo levodopa podem desenvolver flutuações motoras caracterizadas por falência de final de dose, discinesia de pico de dose e acinesia. A forma avançada de flutuações motoras (fenômeno "liga-desliga/on-off") é caracterizada por mudanças imprevisíveis de mobilidade para imobilidade. Apesar

das causas das flutuações motoras não estarem completamente compreendidas, foi demonstrado que elas podem ser atenuadas por regimes terapêuticos que proporcionem níveis plasmáticos estáveis de levodopa. A levodopa alivia os sintomas da Doença de Parkinson através da descarboxilação para dopamina no cérebro. A carbidopa, que não cruza a barreira hemato-encefálica, inibe apenas a descarboxilação extra-cerebral 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 freqüentes. A posologia menor reduz ou pode facilitar a eliminação dos efeitos adversos cardiovasculares e gastrintestinais, especialmente daqueles atribuídos à dopamina formada nos tecidos extra-cerebrais. CRONOMET[®] foi desenvolvido para liberar seus ingredientes ativos por um período de 4 a 6 horas. Com esta formulação, há menor variação nos níveis plasmáticos da levodopa.

INDICAÇÕES

Doença de Parkinson idiopática. Parkinsonismo pós-encefálico. 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.

CONTRA-INDICAÇÕES

Não se deve usar simultaneamente inibidores da monoaminoxidase e CRONOMET[®] (exceto doses baixas de inibidores da MAO-B): esses inibidores devem ser interrompidos duas semanas antes de se iniciar o tratamento com CRONOMET[®]. CRONOMET[®] é contra-indicado em pacientes com notória hipersensibilidade a este medicamento e no glaucoma de ângulo estreito. Dada a possibilidade de a levodopa ativar o melanoma maligno, o produto não deve ser utilizado em pacientes com lesões cutâneas suspeitas ou não diagnosticadas, ou com história de melanoma.

PRECAUÇÕES

Quando os pacientes estiverem recebendo monoterapia com levodopa, esta deve ser descontinuada pelo menos 8 horas antes do início da terapia com CRONOMET[®] (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[®] pode causar movimentos involuntários e distúrbios mentais. Essas reações são consideradas devidas 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[®] deve ser administrado cautelosamente aos pacientes com doença cardiovascular ou pulmonar grave, asma brônquica, doença endócrina, hepática ou renal, doença péptica ulcerosa ou convulsões. Deve-se ter cuidado ao administrar CRONOMET[®] 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 durante o período de administração inicial e titulação. Os pacientes com glaucoma de ângulo aberto crônico podem ser tratados cuidadosamente com CRONOMET[®], desde que a pressão intraocular esteja bem controlada e o paciente monitorizado estritamente quanto a 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 forem reduzidas abruptamente ou descontinuadas, em especial se tiver recebido neurolépticos.** CRONOMET[®] não é recomendado para o tratamento de reações extrapiramidais induzidas por drogas. **Avaliações periódicas de função renal, cardiovascular, hematopoiética e hepáticas são recomendadas durante terapia a longo prazo.**

Exames de Laboratório: ocorreram várias anormalidades em exames de laboratório com preparações levodopa-carbidopa e que podem ocorrer com CRONOMET[®]. Incluem elevações dos testes de função hepáticas, tais como fosfatase alcalina, TGO (AST), TGP (ALT), desidrogenase láctica, bilirrubinas, uréia e positividade do teste de Coombs. As preparações de carbidopa-levodopa, podem causar falsa reação positiva para corpos cetônicos urinários, quando se utiliza um teste de fita para a determinação de cetonúria. Esta reação não será alterada pela fervura da amostra. Testes falso-negativos podem resultar do uso de métodos da glicose oxidase para testar a glicosúria.

Gravidez: apesar dos efeitos de CRONOMET[®] sobre a gravidez humana serem desconhecidos, tanto a levodopa como combinações de carbidopa e levodopa causaram mal-formações viscerais e esqueléticas em coelhos. Portanto, o uso de CRONOMET[®] em mulheres férteis requer que os benefícios antecipados da droga sejam contrapostos aos possíveis riscos, se ocorrer gravidez.

Nutrizes: não se sabe se a carbidopa ou a levodopa são secretadas no leite humano. 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[®], levando em consideração a importância da droga para a mãe.

Uso Pediátrico: a eficácia e segurança de CRONOMET[®] em crianças não foi estabelecida, e o uso em pacientes abaixo de 18 anos de idade não é recomendado.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se ter cautela quando CRONOMET[®] for administrado concomitantemente com as seguintes drogas:

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

Antidepressivos: houve raros relatos de reações adversas, incluindo hipertensão e discinesia, resultando do uso concomitante de antidepressivos tricíclicos e preparações de levodopa-carbidopa (para pacientes recebendo inibidores da monoaminoxidase A, veja CONTRA-INDICAÇÕES).

Outras Drogas: as fenotiazidas e butirofenonas podem reduzir os efeitos terapêuticos da levodopa. Além disso, os efeitos benéficos da levodopa na Doença de Parkinson foram revertidos pela fenitoína e papaverina, em alguns relatos. Os pacientes que usam estas drogas com CRONOMET[®] devem ser observados cuidadosamente quanto à perda da resposta terapêutica.

REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos controlados com pacientes com flutuações motoras moderadas ou intensas, CRONOMET[®] não produziu efeitos adversos que fossem próprios da formulação de liberação controlada. A experiência adversa relatada mais frequentemente foi a discinesia (uma forma de movimento anormal involuntário). Outros efeitos adversos relatados frequentemente (cerca de 2%) foram: náuseas, alucinações, confusão, tonturas, coréia e boca seca. Efeitos adversos que ocorreram menos frequentemente (1 a 2%) foram: alterações dos sonhos, distonia, sonolência, insônia, astenia, depressão, vômitos e anorexia. Efeitos adversos observados raramente (0,5 a 1%) foram: cefaléia, fenômenos “on-off”, obstipação, desorientação, parestesias, dispnéia, fadiga, efeitos ortostáticos, palpitações, dispepsia, dor gastrointestinal, câibras musculares, distúrbios e movimentos extrapiramidais, redução da acuidade mental, dor torácica, diarreia, perda de peso, agitação, distúrbios da ansiedade, queda, anormalidades da marcha, visão embaçada.

Estão listados abaixo outras experiências adversas relatadas com levodopa ou combinações levodopa-carbidopa que são efeitos adversos potenciais de CRONOMET[®]:

Sistema Nervoso: ataxia, entorpecimento, aumento do tremor das mãos, contrações musculares, blefarospasmo, câibras, trismo, ativação de Síndrome de Horner latente.
Psiquiátricos: sonolência, euforia, ideação paranóide, demência e episódios psicóticos.

Gastrointestinais: gosto amargo, sialorréia, disfagia, bruxismo, soluços, sangramento gastrointestinal, flatulência, sensação de queimação na língua e desenvolvimento de úlcera duodenal.

Cardiovasculares: irregularidades cardíacas, hipertensão, flebite.

Tegumentários: rubor facial, sudorese aumentada, suor escuro, erupção cutânea, queda de cabelo.

Urogenitais: retenção urinária, incontinência urinária, urina escura, priapismo.

Sentidos especiais: diplopia, midríase, crises oculógiras.

Vários: fraqueza, desmaios, fadiga, cefaléia, rouquidão, mal-estar, fogachos, sensação de estimulação, padrões respiratórios bizarros, hipertensão, flebite, síndrome neuroléptica maligna, melanoma maligno (veja CONTRA-INDICAÇÕES), leucopenia, anemia hemolítica e não hemolítica, trombocitopenia, agranulocitose. Ocorreram convulsões, entretanto, não foi estabelecida uma relação causal com a levodopa ou combinações carbidopa-levodopa.

Achados laboratoriais: os testes de laboratórios relatados como anormais foram fosfatase alcalina, TGO, TGP, desidrogenase láctica, bilirrubinas, nitrogênio uréico e teste de Coombs.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

Os comprimidos de CRONOMET[®] contém uma relação de 1:4 de carbidopa para levodopa (carbidopa 50 mg/levodopa 200 mg por comprimido). A posologia diária de CRONOMET[®] 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, coréia e distonia. CRONOMET[®] pode ser administrado inteiro ou em metades. Para que as propriedades de liberação controlada do produto sejam mantidas, os comprimidos não devem ser mastigados ou esmagados. As drogas anti-parkinsonianas padrões, que não a levodopa isoladamente, podem ser continuadas durante CRONOMET[®] apesar de a posologia poder necessitar de algum ajuste. Como a carbidopa previne a reversão dos efeitos da levodopa causados pela piridoxina CRONOMET[®] 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[®] 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 Titulação). O intervalo entre as doses de CRONOMET[®] deve ser de 4 a 8 horas, durante o dia. Segue abaixo um guia para se iniciar o tratamento com CRONOMET[®]:

| Diretrizes para conversão inicial de um inibidor da descarboxilase + levodopa para CRONOMET[®] | |
|--|---|
| Inibidor da descarboxilase/levodopa Dose diária total (*) de levodopa (mg) | CRONOMET [®] 50/200 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 tomadas (+) |
| 900-1000 | 5 comprimidos no total divididos em 3 ou mais tomadas (++) |

(*) Para outras posologias não apresentadas na tabela, veja acima 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[®]. Em pacientes com doença leve a moderada, a dose inicial recomendada é de 1 comprimido de CRONOMET[®] 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[®] duas a três vezes ao dia. Posologias iniciais não devem exceder a 600 mg por dia de levodopa, nem serem dadas em intervalos menores de 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 a intervalos variando de 4 a 12 horas, durante o dia. Doses maiores (até 12 comprimidos) e a intervalos mais curtos (menores do que 4 horas) foram utilizadas, mas não são geralmente recomendadas. Quando as doses de CRONOMET[®] 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[®] podem ser necessários.

Adição de outras medicações antiparkinsonianas

Agentes anti-colinérgicos, antagonistas da dopamina e amantadina podem ser dados com CRONOMET[®]. Ajustes posológicos de CRONOMET[®] podem ser necessários, quando estes agentes são adicionados a um tratamento pré-existente com CRONOMET[®].

Interrupção da terapia

Os pacientes devem ser observados cuidadosamente se for necessária redução abrupta ou descontinuação de CRONOMET[®], especialmente naqueles que recebem neurolépticos (veja PRECAUÇÕES). Se for necessária anestesia geral, CRONOMET[®] 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.

SUPERDOSAGEM

O tratamento da superdosagem aguda com CRONOMET[®] é basicamente o mesmo da superdosagem de levodopa; entretanto, a piridoxina não é eficaz para a reversão das ações de CRONOMET[®]. Devem ser empregadas medidas gerais de suporte, associadas a lavagem gástrica imediata. Flúidos intravenosos devem ser dados com cuidados e as vias aéreas mantidas adequadamente. Deve-se instituir monitorização eletrocardiográfica e observação cuidadosa quanto ao desenvolvimento de arritmias; se necessário, devem ser drogas anti-arrítmicas apropriadas. Deve-se considerar a possibilidade de o paciente ter tomado outras drogas, além de CRONOMET[®]. Até o momento não foi relatada a experiência com diálise; portanto, seu valor na superdosagem é desconhecido.

"VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA"

Número de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243
Registro MS - 1.0029.0017

Produzido por:
Merck Sharp & Dohme S.P.A
Via Emilia, 21 Pavia Italia
Italia

Embalado por:
Merck Sharp & Dohme (I.A.) Corp.
Sucursal Centroamericana
100 m Sur de la Embajada Americana
Pavas, San José
Costa Rica

Importado por:
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Brasil

® Marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.
IPC 1190

MSD *On Line* 0800-0122232
E-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br