ache

EKSON
levodopa + cloridrato de benserazida

comprimido

USO ORAL

USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
Comprimidos 200/50 mg: frasco com 10 e 30 comprimidos.

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.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Ação do medicamento
EKSON é uma associação das substâncias levodopa e cloridrato de benserazida, indicado para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson. A presença da substância benserazida ajuda a preservar o efeito terapêutico da levodopa, além de diminuir as suas reações indesejáveis.

Indicações do medicamento
EKSON é indicado para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson.

Riscos do medicamento
Contraindicações
EKSON não deve ser administrado à pacientes com hipersensibilidade conhecida à levodopa, à benserazida ou qualquer componente da fórmula.
EKSON não deve ser associado a inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) não-seletivos. 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).
EKSON não deve ser administrado a pacientes com doenças descompensadas nas glândulas endócrinas, nos rins, no fígado e no coração, assim como pacientes com glaucoma de ângulo fechado ou com história anterior de doenças psiquiátricas graves com componente psicótico. Informe seu médico sobre qualquer medicamento utilizado antes ou durante o tratamento.
EKSON não deve ser administrado a pacientes com menos de 25 anos de idade (o desenvolvimento ósseo deve estar completo).
EKSON não deve ser administrado à mulheres grávidas ou com possibilidade de engravidar, na ausência de método anticoncepcional adequado. Se ocorrer gravidez durante tratamento com EKSON o medicamento deverá ser interrompido imediatamente.
Como a passagem de benserazida para o leite materno é desconhecida, mães em tratamento com EKSON não devem amamentar, pois a ocorrência de malformações do sistema esquelético da criança, não pode ser excluída.
Se estiver usando EKSON, informe seu médico caso tenha que se submeter a uma cirurgia.
Não faça uso deste medicamento sem prescrição e acompanhamento médico. Pode ser que EKSON não seja indicado para seu caso, o que só seu médico poderá avaliar. Pela mesma razão, não ceda nem recomende este medicamento para outras pessoas.

Advertências e Precauções
Reações de hipersensibilidade podem ocorrer em indivíduos pré-dispostos.
Em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, recomenda-se medir regularmente a pressão intraocular, pois a levodopa teoricamente pode aumentar a pressão intraocular.
Depressão pode ser parte do quadro clínico em pacientes com doença de Parkinson e ainda pode ocorrer em pacientes tratados com EKSON.
Se o paciente em tratamento com levodopa necessitar de anestesia geral, a administração de EKSON deve ser continuada até a cirurgia, exceto no caso do halotano. Em anestesia geral com halotano deve-se descontinuar o uso de EKSON 12 a 48 horas antes da intervenção cirúrgica, pois flutuações 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 anterior.
EKSON não deve ser interrompido abruptamente. A interrupção abrupta pode produzir quadro semelhante a síndrome neuroléptica maligna, que se caracteriza por hiperpirexia, instabilidade autonômica, rigidez muscular acentuada e *delirium*, com possíveis alterações laboratoriais, incluindo aumento de creatinofosfoquinase (CPK), e pode ser fatal. Caso ocorram tais sinais ou sintomas, o paciente deverá ser mantido em observação médica, se necessário, hospitalizado, e receber tratamento sintomático rápido e adequado, que pode incluir a reintrodução de levodopa, após avaliação apropriada.
Levodopa tem sido associado com sonolência e episódios de sono de início repentino.
Episódios de sono de início repentino durante as atividades diárias, em alguns casos, sem sinais de aviso ou consciência, tem sido muito raramente relatados. Pacientes devem ser informados disso e aconselhados a ter precaução quando dirigir ou operar máquinas durante o tratamento com levodopa. Pacientes que tem sonolência comprovada e/ou episódio de sono de início repentino devem privar-se de dirigir ou operar máquinas. Além disso, uma redução da dosagem ou término da terapia deve ser considerada (vide item Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas).
Agitação, ansiedade, insônia, alucinações, delírios e desorientação temporal podem ocorrer particularmente em pacientes idosos e em pacientes com antecedentes psiquiátricos (vide item Reações Adversas).
Recomenda-se controle hematológico e de função hepática durante o tratamento.
Em pacientes diabéticos, monitorar com regularidade a glicemia e fazer os ajustes necessários na dose de hipoglicemiantes.

Medicamentos dopaminérgicos
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, o qual não é um agonista da dopamina, e estes eventos. Entretanto, recomenda-se precaução, pois EKSON é um medicamento dopaminérgico.

Potencial para dependência da droga ou abuso
Um pequeno sub-grupo de pacientes com doença de Parkinson apresentou distúrbio cognitivo e comportamental que puderam ser diretamente atribuído ao aumento da quantidade de ingestão da medicação sem prescrição médica e ao aumento das doses requeridas para tratar suas inabilidades motoras.

Efeitos sobre a 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 ou se engajar em atividades nas quais a desatenção pode colocar eles ou outros em risco de ferimento grave ou morte (ex. operar máquinas) até que os episódios recorrentes e sonolência sejam resolvidos.

Uso em casos de insuficiência renal
EKSON é extensamente metabolizado e menos que 10% do levodopa é excretado sem alteração pelos rins. Portanto, no caso de insuficiência renal leve ou moderada não é necessária redução de dose.
Dados da farmacocinética da levodopa em pacientes com insuficiência renal não estão disponíveis. A associação levodopa e cloridrato de benserazida é bem tolerada por pacientes urêmicos em esquema de hemodiálise.

Uso em casos de insuficiência hepática
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.

Gravidez e amamentação
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
EKSON não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou com possibilidade de engravidar, na ausência de método anticoncepcional adequado. Se ocorrer gravidez durante tratamento com EKSON o medicamento deverá ser interrompido (conforme recomendação médica).

Mães que estejam amamentando: como a passagem de benserazida para o leite materno é desconhecida, mães em tratamento com EKSON não devem amamentar, pois a ocorrência de malformações do sistema esquelético da criança, não pode ser excluído.

Interações medicamentosas
Informe seu médico sobre qualquer medicamento utilizado antes ou durante o tratamento.

Interações farmacocinéticas
A associação do anticolinérgico trihexifenidil com comprimidos de EKSON reduz a taxa, mas não a extensão, da 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.
Não há interações farmacocinéticas entre a levodopa e os seguintes compostos: bromocriptina, amantadina, selegilina e domperidona.

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, deve-se aguardar um intervalo mínimo de 2 semanas entre a interrupção do IMAO e o início do tratamento com levodopa. Caso contrário, podem ocorrer efeitos adversos como crise hipertensiva (vide item Contraindicações). IMAOs-B seletivos, como a selegilina e rasagilina, e IMAOs-A seletivos, como a moclobemida, podem ser prescritos a pacientes em tratamento com 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 não deverá ser administrada juntamente ao EKSON.
EKSON não deve ser administrado concomitantemente com simpatomiméticos como epinefrina, norepinefrina, isoproterenol ou anfetamina, 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 do simpatomimético.
A associação com outros produtos antiparkinsonianos como anticolinérgicos, amantadina e agonistas dopaminérgicos é permitida; entretanto, tanto os efeitos desejados, como os efeitos adversos podem ser intensificados, e pode ser necessária redução da dose de levodopa ou do outro antiparkinsoniano. Quando iniciado o tratamento adjuvante com o inibidor da COMT, a redução de EKSON pode ser necessária. Anticolinérgicos não devem ser retirados abruptamente quando se iniciar o tratamento com EKSON, pois o efeito da levodopa não é imediato.

Interações com alimentos
Observa-se redução do efeito, quando a associação levodopa e cloridrato de benserazida são ingeridos com uma refeição rica em proteínas.

Este medicamento é de uso adulto.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Modo de uso
Sempre utilize EKSON exatamente como seu médico recomendou. Não mude as doses, em hipótese alguma, as doses por sua conta. Pode ser prejudicial para à sua saúde.

Forma farmacêutica
EKSON comprimidos 250 mg: comprimido rosa, circular, monossectado em cruz.

Modo de administração
Os comprimidos de EKSON podem ser partidos para facilitar a deglutição.
Sempre que possível EKSON deve ser tomado no mínimo 30 minutos antes ou 1 hora após as refeições. Efeitos adversos gastrintestinais podem ocorrer principalmente nos estágios iniciais do tratamento, e podem ser controlados, em grande parte, com a ingestão de EKSON com um pequeno lanche (por exemplo, biscoitos) ou líquido, ou com o aumento gradativo da dose.

Interrupção do tratamento
Seu médico sabe o momento ideal para interromper o tratamento. Quaisquer dúvidas que surjam durante o tratamento com EKSON procure seu médico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Reações adversas
EKSON em geral é bem tolerado, mas eventualmente podem ocorrer efeitos indesejados tais como:

Sangue e distúrbios do sistema linfático: anemia hemolítica, leucopenia transitória e trombocitopenia têm sido relatados em casos raros. Portanto, 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 temporal podem ocorrer particularmente em pacientes idosos e em pacientes com antecedentes psiquiátricos.

Distúrbios do sistema nervoso: casos isolados de ageusia ou disgeusia (alteração do paladar) foram relatados. Em estágios tardios do tratamento, pode ocorrer discinesia (coreiformes ou atetóticos). Esses, em geral, podem ser eliminados ou tornam-se suportáveis com redução da dose. Com tratamento prolongado, podem ocorrer flutuações da resposta terapêutica, incluindo episódios de acinesia, deterioração de final da dose e efeito "on-off" (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 pode estar associado muito raramente a sonolência excessiva durante o dia e episódios de sono de início repentino.

Distúrbios cardíacos: arritmias cardíacas podem ocorrer ocasionalmente.

Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática pode ocorrer ocasionalmente. Distúrbios ortostáticos, em geral, melhoram com redução da dose de EKSON.

Distúrbios gastrintestinais: náusea, vômito e diarreia foram relatados com EKSON. Efeitos adversos gastrintestinais podem ocorrer predominantemente em estágios iniciais do tratamento, e são em grande parte controláveis com a ingestão de EKSON com alimentos ou líquidos, ou com aumento gradual da dose.

Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele: reações alérgicas como prurido e rubor podem ocorrer em casos raros.

Investigações: aumento transitório de transaminases e fosfatase alcalina pode ocorrer. Aumento de glutamiltransferase foi reportado. Elevação dos níveis sanguíneos de ureia pode ser observada com o uso de EKSON.
Pode ocorrer alteração da coloração urinária, passando, em geral, a avermelhada, e tornando-se mais escura, se guardada. Caso tenha qualquer reação desagradável com o uso de EKSON, comunique imediatamente seu médico.

Conduta em caso de 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. Superdose pode levar a: efeitos adversos cardiovasculares (p.e. arritmia cardíaca), distúrbios psiquiátricos (p.e. confusão e insônia), efeitos gastrintestinais (p.e. 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 (antiarrítmicos) ou efeitos no sistema nervoso central (estimulantes respiratórios, neurolépticos).

Em caso de superdose procure um centro de intoxicação ou socorro médico.

Cuidados de conservação
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
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-di-hidroxi 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 a 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 perifericamente 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.
EKSON é uma associação dessas duas substâncias, na proporção de 4:1 - uma relação que se tem demonstrado ideal em ensaios clínicos e na experiência terapêutica - e é tão eficaz quanto grandes doses de levodopa administradas isoladamente.

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 biodisponibilidade absoluta de levodopa nos comprimidos é de 98%.
A concentração plasmática máxima e a extensão da absorção de levodopa (área sob a curva) aumentam proporcionalmente com a dose (50 - 200 mg de levodopa).
A ingestão de alimentos reduz a velocidade e a extensão da absorção: a concentração plasmática de pico é 30% menor e demora mais para ser atingida, quando o comprimido é administrado após uma refeição padrão. A extensão da absorção é reduzida em 15%.

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

Efeito da idade na farmacocinética da levodopa
Em pacientes parkinsonianos idosos (65 - 78 anos de idade) tanto a meia vida de eliminação da levodopa como a área sob a curva (AUC) são aproximadamente 25% superiores do que as observadas nos pacientes jovens (34 - 64 anos de idade).
O efeito da idade, embora estatisticamente significante, é clinicamente desprezível e é de menor relevância para a programação das doses de qualquer indicação.

Distribuição
A levodopa atravessa 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 líquor 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.

PH 4883 - SAP 4421100(D) BU 01 02/13

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 di-hidroxifenilacético. 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 catecolaminas (dopamina, 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 ácidos aromáticos.

Eliminação
Na presença de levodopa-descarboxilase perifericamente inibida, a meia-vida de eliminação da levodopa é de aproximadamente 1,5 hora. A meia-vida de eliminação é discretamente mais longa (cerca de 25%) em pacientes idosos (65 a 78 anos de idade) com doença de Parkinson (vide item Farmacocinética em populações especiais).
O *clearance* de levodopa plasmática é de cerca de 430 ml/min.
A benserazida é quase completamente eliminada por biotransformação. Os metabólitos são excretados na urina (64%) e, em menor extensão (24%), nas fezes.

RESULTADOS DE EFICÁCIA
A levodopa é a droga mais eficaz para o tratamento de todas as fases da doença de Parkinson, promovendo melhora significativa dos sintomas motores e da qualidade de vida dos pacientes.

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.

INDICAÇÕES
EKSON é indicado para o tratamento da doença de Parkinson.

CONTRAINDICAÇÕES
EKSON não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação, ou por crianças. Também não deve ser utilizado por pacientes que estejam tomando ou tenham tomado recentemente inibidores da monoaminoxidase, por pacientes com doenças graves dos rins, coração, fígado ou glândulas endócrinas, com glaucoma de ângulo fechado ou com história anterior de algumas doenças psiquiátricas graves. Informe seu médico sobre qualquer medicamento utilizado antes ou durante o tratamento.
Deve-se ter cuidado especial em pacientes com antecedentes de doenças cardíacas ou pacientes diabéticos. Os pacientes com glaucoma de ângulo aberto devem ter a pressão intraocular medida regularmente. Se estiver usando EKSON, informe seu médico caso tenha que se submeter a uma cirurgia.
Não faça uso deste medicamento sem prescrição e acompanhamento médico. Pode ser que EKSON não seja indicado para seu caso, o que só seu médico poderá avaliar. Pela mesma razão, não ceda nem recomende este medicamento para outras pessoas.
EKSON não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à levodopa ou à benserazida.
EKSON não deve ser associado a inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) não-seletivos. 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).
EKSON não deve ser administrado a pacientes com função hepática, renal ou endócrina descompensada, distúrbios cardíacos, distúrbios psiquiátricos com componente psicótico ou glaucoma de ângulo fechado.
EKSON não deve ser administrado a pacientes com menos de 25 anos de idade (o desenvolvimento ósseo deve estar completo).
EKSON não deve ser administrado a grávidas ou mulheres com possibilidade de engravidar, na ausência de método anticoncepcional adequado. Se ocorrer gravidez durante tratamento com EKSON o medicamento deverá ser interrompido imediatamente.
Como a passagem de benserazida para o leite materno é desconhecida, mães em tratamento com EKSON não devem amamentar, pois o risco ocorrência de malformações do sistema esquelético da criança, não pode ser excluído.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO
Sempre utilize EKSON exatamente como seu médico recomendou. Não mude as doses, em hipótese alguma, por sua conta. Pode ser prejudicial para sua saúde.
Sempre que possível EKSON deve ser tomado no mínimo 30 minutos antes ou 1 hora após as refeições.
Modo de administração
Os comprimidos de EKSON podem ser partidos para facilitar a deglutição e o ajuste posológico.
Sempre que possível EKSON deve ser tomado no mínimo 30 minutos antes ou 1 hora após as refeições. Efeitos adversos gastrintestinais, que podem ocorrer principalmente nos estágios iniciais do tratamento, podem ser controlados, em grande parte, com a ingestão de EKSON com um pequeno lanche (por exemplo, biscoitos) ou líquido, ou com o aumento gradativo da dose.

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 sugestões.
Tratamento inicial
Nos estágios iniciais da doença de Parkinson, é recomendável iniciar o tratamento com ¼ de comprimido de EKSON, 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 300 a 800 mg de levodopa + 75 - 200 mg de benserazida, dividida em 3 ou mais administrações. Podem ser necessárias 4 a 6 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 1/2 comprimido (125 mg) de EKSON, 3 a 6 vezes ao dia.
O número ideal de administrações (não inferior a 3) e sua distribuição ao longo do dia devem ser tateados para um efeito ideal.
Instruções posológicas especiais
As doses devem ser aumentadas com cuidado em todos os pacientes (vide item Indicações).
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 as outras drogas.
Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados em relação a possíveis sintomas psiquiátricos.

ADVERTÊNCIAS
Reações de hipersensibilidade podem ocorrer em indivíduos predispostos.
Em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, recomenda-se medir regularmente a pressão intraocular, pois a levodopa teoricamente pode aumentar a pressão intraocular.
Depressão pode ser parte do quadro clínico em pacientes com doença de Parkinson e ainda pode ocorrer em pacientes tratados com EKSON.
Recomenda-se controle hematológico e de função hepática durante o tratamento.
Em pacientes diabéticos, monitorar com regularidade a glicemia e fazer os ajustes necessários na dose de hipoglicemiantes.
Se o paciente em tratamento com levodopa necessitar de anestesia geral, a administração de EKSON deve ser continuada até a cirurgia, exceto no caso do halotano. Em anestesia geral com halotano deve-se descontinuar o uso de EKSON 12 a 48 horas antes da intervenção cirúrgica, pois flutuações 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 anterior.
EKSON não deve ser interrompido abruptamente. A interrupção abrupta pode produzir quadro semelhante a síndrome neuroléptica maligna, que se caracteriza por hiperpirexia, instabilidade autonômica, rigidez muscular acentuada e *delirium*, com possíveis alterações laboratoriais, incluindo aumento de creatinofosfoquinase (CPK), e pode ser fatal. Caso ocorram tais sinais ou sintomas, o paciente deverá ser mantido em observação médica, se necessário, hospitalizado, e receber tratamento sintomático rápido e adequado, que pode incluir a re-introdução de levodopa, após avaliação apropriada.
O uso de levodopa tem sido associado com sonolência e episódios de sono de início repentino.
Episódios de sono de início repentino durante as atividades diárias, em alguns casos sem sinais de aviso ou consciência, tem sido muito raramente relatado. Pacientes devem ser informados disso e aconselhados a ter precaução quando dirigir ou operar máquinas durante o tratamento com levodopa.
Pacientes que tem sonolência comprovada e/ou episódio de sono de início repentino devem privar-se de dirigir ou operar máquinas. Além disso, uma redução da dosagem ou término da terapia deve ser considerada (vide item Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas).

Medicamentos dopaminérgicos
Vício em jogos de azar, libido aumentado e hipersexualidade têm sido relatados em pacientes com Doença de Parkinson tratados com agonistas da dopamina. Não há relação causal entre EKSON, o qual não é um agonista da dopamina, e estes eventos. Entretanto, recomenda-se precaução, pois EKSON é um medicamento dopaminérgico.

Potencial para dependência da droga ou abuso
Um pequeno subgrupo de pacientes com doença de Parkinson sofrendo de distúrbio cognitivo e comportamental que pode ser diretamente atribuído ao aumento da quantidade de ingestão da medicação sem prescrição médica e ao aumento das doses requeridas para tratar suas desabilidades motoras.

Gestação e lactação
Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a 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 ou se engajar em atividades onde a desatenção pode colocar eles ou outros em risco de ferimento grave ou morte (p.e. operar máquinas) até que os episódios recorrentes e sonolência sejam resolvidos.

Uso em casos de insuficiência renal
EKSON é extensamente metabolizado e menos que 10% do levodopa é excretado sem alteração pelos rins. Portanto, no caso de insuficiência renal leve ou moderada não é necessária redução de dose.
Dados de farmacocinética com levodopa em pacientes com insuficiência renal não estão disponíveis. EKSON é bem tolerado por pacientes urêmicos em esquema de hemodiálise.

Uso em casos de insuficiência hepática
Levodopa é metabolizada principalmente pela descarboxilase de aminoácido aromático que está presente em abundância no trato intestinal, nos rins, no coração e também no fígado. Dados de farmacocinética com levodopa em pacientes com insuficiência hepática não estão disponíveis.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO
EKSON não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou mulheres com potencial para engravidar, na ausência de método anticoncepcional adequado. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com EKSON o medicamento deverá ser interrompido imediatamente (vide item Contraindicações).
Como é desconhecido se ocorre passagem de benserazida para o leite materno, mães em tratamento com EKSON não devem amamentar, pois a ocorrência de malformações do sistema esquelético da criança, não pode ser excluído.
EKSON não deve ser utilizado por crianças ou pacientes com menos de 25 anos (vide item Contraindicações).

Uso em casos de insuficiência renal
Levodopa e benserazida são extensamente metabolizados e menos que 10% da levodopa é excretada sem alteração pelos rins. Portanto, no caso de insuficiência renal leve ou moderada não é necessária redução de dose.
Dados de farmacocinética de levodopa em pacientes com insuficiência renal não estão disponíveis. A associação levodopa e cloridrato de benserazida é bem tolerada por pacientes urêmicos em esquema de hemodiálise.

Uso em casos de insuficiência hepática
Levodopa é metabolizada principalmente pela descarboxilase de aminoácido aromático que está presente em abundância no trato intestinal, nos rins, no coração e também no fígado.
Dados de farmacocinética de levodopa em pacientes com insuficiência hepática não estão disponíveis.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interações farmacocinéticas
A associação do anticolinérgico trihexifenidil com comprimidos de EKSON reduz a taxa, mas não a extensão, da 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.
Não há interações farmacocinéticas entre a levodopa e os seguintes compostos: bromocriptina, amantadina, selegilina e domperidona.

Interações farmacodinâmicas
Neurolépticos, opioides e medicamentos anti-hipertensivos contendo reserpina inibem a ação de EKSON.
Se EKSON for administrado a pacientes em uso de IMAO não-seletivo, deve-se aguardar um intervalo mínimo de 2 semanas entre a interrupção do IMAO e o início do tratamento com EKSON. Caso contrário, podem ocorrer efeitos adversos como crise hipertensiva (vide item Contraindicações). IMAOs-B seletivos, como a selegilina e rasagilina, e IMAOs-A seletivos, como a moclobemida, podem ser prescritos a pacientes em tratamento com 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 não deverá ser administrada juntamente ao EKSON.
EKSON não deve ser administrado concomitantemente com simpatomiméticos (como epinefrina, norepinefrina, isoproterenol ou anfetamina os quais estimulam o sistema nervoso simpático), pois a levodopa pode potencializar seus efeitos. Se houver necessidade de administração concomitante, é essencial monitoração rigorosa do sistema cardiovascular e pode ser necessária redução da dose do simpatomimético.
A associação com outros produtos como anticolinérgicos, amantadina e agonistas dopaminérgicos é permitida; entretanto, tanto os efeitos desejados como os efeitos adversos podem ser intensificados.
Pode ser necessária redução da dose de levodopa ou do outro antiparkinsoniano. 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 levodopa pode alterar os resultados de dosagens laboratoriais de catecolaminas, creatinina, ácido úrico e glicose.
O teste de Coombs pode ser falso positivo em pacientes em uso de EKSON.
Observa-se redução do efeito, quando EKSON é ingerido com uma refeição rica em proteínas.
Anestesia geral com halotano: deve-se descontinuar o uso de EKSON 12 a 48 horas antes da intervenção cirúrgica na qual se utiliza halotano como anestesia geral, pois flutuações da pressão arterial e/ou arritmias podem ocorrer (vide item Advertências).
Para anestesia geral e outros anestésicos vide item Advertências.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
Sangue e distúrbios do sistema linfático: anemia hemolítica, leucopenia transitória e trombocitopenia têm sido relatados em casos raros. Portanto, 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 temporal podem ocorrer particularmente em pacientes idosos e em pacientes com antecedentes psiquiátricos.

Distúrbios do sistema nervoso: casos isolados de ageusia ou disgeusia foram relatados. Em estágios tardios do tratamento, pode ocorrer discinesia (coreiformes ou atetóticos). Estes, em geral, podem ser eliminados ou tornam-se suportáveis com redução da dose. Com tratamento prolongado, podem ocorrer flutuações da resposta terapêutica, incluindo episódios de acinesia, deterioração de final da dose e efeito "on-off". Estes podem ser eliminados ou tornam-se suportáveis, com ajuste de 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 pode estar associado muito raramente a sonolência excessiva durante o dia e episódios de sono de início repentino.

Distúrbios cardíacos: arritmias cardíacas podem ocorrer ocasionalmente.

Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática pode ocorrer ocasionalmente. Distúrbios ortostáticos, em geral, melhoram com redução da dose de EKSON.

Distúrbios gastrintestinais: náusea, vômito e diarreia foram relatados com EKSON. Efeitos adversos gastrintestinais, que podem ocorrer predominantemente em estágios iniciais do tratamento, são em grande parte controláveis com a ingestão de EKSON com alimentos ou líquidos, ou com aumento gradual da dose.

Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele: reações alérgicas como prurido e rubor podem ocorrer em casos raros.

Investigações: aumento transitório de transaminases e fosfatase alcalina pode ocorrer. Aumento de glutamiltransferase foi relatado.
Elevação dos níveis sanguíneos de ureia pode ser observada com o uso de EKSON.
Pode ocorrer alteração da coloração urinária, passando, em geral, a avermelhada, e tornando-se mais escura, se guardada.

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. Superdose pode levar à: efeitos adversos cardiovasculares (p.e. arritmia cardíaca), distúrbios psiquiátricos (p.e. confusão e insônia), efeitos gastrintestinais (p.e. 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 (p.e. antiarrítmicos) ou efeitos no sistema nervoso central (p.e. estimulantes respiratórios e neurolépticos).

ARMAZENAGEM
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.
MS - 1.0573.0443

Farmacêutica Responsável:
Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Via Dutra, km 222,2 - Guarulhos – SP
CNPJ 60.659.463/0001-91 - Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Número de Lote, Fabricação e Validade:
vide cartucho.

CAC
Central de atendimento a clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 18:00 h (seg. a sex.)

PH 4883 - SAP 4421100(D) BU 01 02/13

IMPRESSÃO PRETO
BULA DOBRADA - 4 dobras em 435mm e um dobra em 145mm (bula dobrada 40x74mm)