

# **Prolopa<sup>®</sup>**

**(levodopa + cloridrato de benserazida)**

**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

**Comprimidos de liberação modificada – 250 mg**  
**Comprimido simples – 200 mg + 50 mg**  
**Comprimido simples – 100 mg + 25 mg**  
**Comprimido para suspensão – 100 mg + 25 mg**  
**Cápsula de liberação prolongada – 100 mg + 25 mg**

**levodopa + cloridrato de benserazida**  
**Antiparkinsoniano****APRESENTAÇÕES**

**Prolopa®** comprimidos de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados.

**Prolopa®** comprimidos dispersíveis de 125 mg. Embalagem com 30 comprimidos.

**Prolopa®** BD\* comprimidos de 125 mg. Embalagem com 30 ou 60 comprimidos birranhurados.

**Prolopa®** DR\*\* comprimidos de liberação modificada (liberação dupla) de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos ranhurados.

**Prolopa®** HBS\*\*\* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.

\*BD é uma sigla e significa baixa dose. É utilizada com a finalidade de diferenciar a dose de 125mg da dose de 250 mg nos comprimidos simples de **Prolopa®**.

\*\*DR é uma sigla e significa *Dual Release*, uma formulação baseada na tecnologia Geomatrix® que propicia a liberação dupla (imediate e prolongada) das substâncias ativas.

\*\*\*HBS é uma sigla adotada internacionalmente e significa *Hydrodynamically Balanced System*, uma apresentação especial que propicia uma liberação prolongada das substâncias ativas no estômago, onde a cápsula de **Prolopa®** HBS permanece por várias horas.

**VIA ORAL****USO ADULTO A PARTIR DE 25 ANOS****COMPOSIÇÃO****Prolopa® comprimido convencional de 250 mg**

**Princípio ativo:** cada comprimido de **Prolopa®** 250 mg contém 200 mg de levodopa (L-dopa) e 57 mg de cloridrato de benserazida (equivalente a 50 mg de benserazida).

**Excipientes:** manitol, fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina, amido, crospovidona, estearato de magnésio, etilcelulose, óxido de ferro vermelho, dióxido de silício, docusato de sódio.

**Prolopa® BD comprimido convencional de 125 mg**

**Princípio ativo:** cada comprimido de **Prolopa®** BD contém 100 mg de levodopa (L-dopa) e 28,5 mg de cloridrato de benserazida (equivalente a 25 mg de benserazida).

**Excipientes:** manitol, fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina, amido, crospovidona, estearato de magnésio, etilcelulose, óxido de ferro vermelho, dióxido de silício, docusato de sódio.

**Prolopa® comprimido dispersível de 125 mg**

**Princípio ativo:** cada comprimido dispersível de **Prolopa®** 125 mg contém 100 mg de levodopa (L-dopa) e 28,5 mg de cloridrato de benserazida (equivalente a 25 mg de benserazida).

**Excipientes:** ácido cítrico anidro, amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, estearato de magnésio.

**Prolopa® DR comprimido de liberação modificada (liberação dupla) de 250 mg**

**Princípio ativo:** cada comprimido de **Prolopa®** 250 mg contém 200 mg de levodopa (L-dopa) e 57 mg de cloridrato de benserazida (equivalente a 50 mg de benserazida).

**Excipientes:** amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, manitol, óleo de rícino hidrogenado, óxido de ferro vermelho, povidona.

**Prolopa® HBS cápsula de 125 mg**

**Princípio ativo:** cada cápsula de **Prolopa®** HBS 125 mg contém 100 mg de levodopa (L-dopa) e 28,5 mg de cloridrato de benserazida (equivalente a 25 mg de benserazida).

**Excipientes:** hipromelose, óleo vegetal hidrogenado, fosfato de cálcio dibásico anidro, manitol, talco, povidona, estearato de magnésio.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

## 1. INDICAÇÕES

**Prolopa**<sup>®</sup> é uma associação das substâncias levodopa e cloridrato de benserazida, indicado para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson.

**Prolopa**<sup>®</sup> comprimidos dispersíveis é adequado para pacientes com disfagia (dificuldades de deglutição) ou pacientes que necessitem de um início de efeito terapêutico mais rápido, por exemplo, pacientes com acinesia matinal ou vespertina, ou efeito de final de dose.

**Prolopa**<sup>®</sup> HBS é indicado para pacientes com todos os tipos de flutuação (por exemplo, discinesias de pico de dose e deterioração de final de dose - como acinesia noturna).

**Prolopa**<sup>®</sup> DR é indicado para todos os estágios da Doença de Parkinson, independentemente da duração ou gravidade da doença. Esta fórmula foi concebida para todos os tipos de oscilação de efeito que resultam da flutuação do nível plasmático (ou seja, discinesia de pico de dose e o fenômeno de final da dose, *wearing off*).

## 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.

**Prolopa**<sup>®</sup> 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.

**Prolopa**<sup>®</sup> 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 **Prolopa**<sup>®</sup>.

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

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

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

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 (**Prolopa**<sup>®</sup> DR). 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 (DR) 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 ( $43 \pm 31$  minutos) do que com a formulação de liberação lenta (prolongada) ( $81 \pm 39$  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, UE., Thalamas, C., Dingemans, J., Arnulf, I., Bareille, MP., 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-diidroxil 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 **Prolopa**<sup>®</sup> é de aproximadamente 15 minutos, 25 minutos e 60 minutos, para os comprimidos dispersíveis, comprimidos convencionais e cápsulas HBS, respectivamente, quando o medicamento for ingerido em jejum. Com base nos dados farmacocinéticos em

voluntários, bem como nos estudos de substituição, 40 minutos foi o tempo provável de início de ação de **Prolopa**<sup>®</sup> DR.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

#### **Absorção**

##### **Forma convencional: Prolopa<sup>®</sup> e Prolopa<sup>®</sup> BD**

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 **Prolopa**<sup>®</sup> e **Prolopa**<sup>®</sup> BD.

A concentração plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) 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 convencionais de **Prolopa**<sup>®</sup> e **Prolopa**<sup>®</sup> BD são administrados após uma refeição padrão. A extensão de absorção de levodopa é reduzida em 15%.

##### **Forma dispersível: Prolopa<sup>®</sup> comprimido dispersível**

O perfil farmacocinético de levodopa após a administração de **Prolopa**<sup>®</sup> dispersível em voluntários sadios e pacientes parkinsonianos é muito semelhante ao observado após a administração da forma convencional, mas o tempo para a concentração máxima tende a ser mais curto. A variação interindividual nos parâmetros de absorção também é menor com os comprimidos dispersíveis administrados em suspensão.

#### **Formas de liberação controlada:**

##### **- Prolopa<sup>®</sup> HBS (liberação prolongada)**

As propriedades farmacocinéticas de **Prolopa**<sup>®</sup> HBS diferem das observadas com comprimidos na forma convencional ou dispersível. Os componentes ativos são liberados lentamente no estômago.

As concentrações plasmáticas máximas de levodopa, que são 20 a 30% menores das obtidas com os comprimidos convencionais, são atingidas aproximadamente 3 horas após a ingestão. A curva de concentração plasmática *versus* tempo mostra uma duração de meia-vida mais longa comparada a dos comprimidos convencionais, o que indica acentuadas propriedades de controle da liberação da droga.

A biodisponibilidade de **Prolopa**<sup>®</sup> HBS é 50 a 70% da biodisponibilidade dos comprimidos e não é afetada pela presença de alimentos. A concentração plasmática máxima de levodopa não é afetada pela presença de alimentos, mas demora mais para ser atingida (5 horas) quando a administração de **Prolopa**<sup>®</sup> HBS é pós-prandial.

##### **- Prolopa<sup>®</sup> DR (liberação dupla)**

**Prolopa**<sup>®</sup> DR tem um perfil farmacocinético de levodopa com rápida absorção e, posteriormente, com níveis de concentração plasmáticas sustentáveis. O tempo para alcançar a concentração plasmática máxima após administração de **Prolopa**<sup>®</sup> DR é de, aproximadamente, uma hora. A concentração plasmática máxima é maior que o dobro após a administração da formulação DR quando comparado com a formulação HBS e sua biodisponibilidade é de 30 - 70% maior que **Prolopa**<sup>®</sup> HBS.

O alimento diminui a taxa de absorção, mas não tem efeito sobre a exposição sistêmica de levodopa como pode ser visto na área sob a curva plasmática. A concentração plasmática máxima de levodopa é um terço menor e a concentração máxima dura em torno de 2 horas sob condição de jejum *versus* não-jejum.

Após a quebra do comprimido, as características da liberação modificada permanecem intactas, como mostradas pelos dados farmacocinéticos que não foram alterados.

#### **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 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.

### **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 **Prolopa**<sup>®</sup>.

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**

**Prolopa**<sup>®</sup> 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. **Prolopa**<sup>®</sup> 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 **Prolopa**<sup>®</sup>.

#### **Mutagenicidade**

Não foi observada mutagenicidade de **Prolopa**<sup>®</sup> e seus componentes (levodopa e cloridrato de benserazida) pelo teste de Ames. Não há dados adicionais disponíveis.

#### **Fertilidade**

Não foram realizados estudos de fertilidade em animais para avaliar o efeito de **Prolopa**<sup>®</sup>.

#### **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**

**Prolopa®** 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 “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 **Prolopa®** (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 “Advertências e Precauções”). Se ocorrer gravidez durante o tratamento com **Prolopa®**, o uso do medicamento deve ser descontinuado, conforme orientação de seu médico.

Mães em tratamento com **Prolopa®** 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**

**Prolopa®** 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 **Prolopa®** 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 **Prolopa®**.

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 **Prolopa**<sup>®</sup>, que não é um agonista da dopamina, e estes eventos. Entretanto, recomenda-se precaução, pois **Prolopa**<sup>®</sup> 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 **Prolopa**<sup>®</sup> 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 **Prolopa**<sup>®</sup> 12 a 48 horas antes da intervenção cirúrgica, pois variações da pressão arterial e / ou arritmias podem ocorrer. O tratamento com **Prolopa**<sup>®</sup> pode ser retomado após a cirurgia, com reintrodução gradual e elevação da dose até o nível posológico antes da cirurgia.

Se **Prolopa**<sup>®</sup> 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 **Prolopa**<sup>®</sup>. Caso contrário, possivelmente ocorrerão efeitos adversos como crise hipertensiva (vide itens “Contraindicações” e “Interações medicamentosas”).

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

**Prolopa**<sup>®</sup> 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 simpatomiméticos (vide item “Interações Medicamentosas”).

Ao iniciar um tratamento adjuvante com um inibidor da COMT, uma redução da dosagem de **Prolopa**<sup>®</sup> pode ser necessária.

Anticolinérgicos não devem ser retirados abruptamente quando a terapia com **Prolopa**<sup>®</sup> 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 **Prolopa**<sup>®</sup> ou da outra substância (vide “Interações medicamentosas”).

#### **Testes laboratoriais**

Recomenda-se controle da contagem de células do sangue e de função hepática durante o tratamento (vide item “Experiência Pós Comercialização”). Em pacientes diabéticos, monitorar com regularidade a glicemia e fazer os ajustes necessários na dose de hipoglicemiantes.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

**Prolopa**<sup>®</sup> 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 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 “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 **Prolopa**<sup>®</sup>.

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

Caso ocorra gravidez em uma mulher em tratamento com **Prolopa**<sup>®</sup>, o uso de **Prolopa**<sup>®</sup> deve ser descontinuado (conforme recomendação médica).

O uso seguro de **Prolopa**<sup>®</sup> durante o trabalho de parto e no parto não foi estabelecido.

#### **Lactação**

A segurança do uso de **Prolopa**<sup>®</sup> na lactação não foi estabelecida.

Não se sabe se a benserazida é excretada no leite materno humano. Mães em tratamento com **Prolopa**<sup>®</sup> não devem amamentar, pois a ocorrência de malformações no sistema esquelético da criança não pode ser excluída.

### Uso pediátrico

**Prolopa**<sup>®</sup> é contraindicado para pacientes menores que 25 anos de idade (vide item “Contraindicações”).

### Uso geriátrico

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

### Insuficiência renal

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

### Insuficiência hepática

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

Até o momento não há informações de que **Prolopa**<sup>®</sup> (levodopa + cloridrato de benserazida) possa causar *doping*.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

#### **Interações farmacocinéticas**

A associação do anticolinérgico triexifenidil com comprimidos convencionais de **Prolopa**<sup>®</sup> e **Prolopa**<sup>®</sup> BD reduz a taxa, mas não a extensão de absorção de levodopa. A administração de triexifenidil com **Prolopa**<sup>®</sup> HBS não afeta a farmacocinética da levodopa.

A administração concomitante de antiácidos com **Prolopa**<sup>®</sup> HBS reduz a extensão de absorção de levodopa em 32%.

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 **Prolopa**<sup>®</sup>.

**Prolopa**<sup>®</sup> não deve ser associado a inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) não-seletivos. Se **Prolopa**<sup>®</sup> 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 **Prolopa**<sup>®</sup>. Caso contrário, possivelmente ocorrerão efeitos adversos como crise hipertensiva (vide item “Contraindicações”). IMAOs-B seletivos, como a selegilina e rasagilina, e IMAOs-A seletivos, como a moclobemida, podem ser prescritos a pacientes em tratamento com **Prolopa**<sup>®</sup>; 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 **Prolopa**<sup>®</sup>.

**Prolopa**<sup>®</sup> 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 **Prolopa**<sup>®</sup> ou da outra substância.

Quando iniciado o tratamento adjuvante com inibidor da COMT, pode ser necessária redução da dose de **Prolopa**<sup>®</sup>.

Anticolinérgicos não devem ser retirados abruptamente quando se iniciar tratamento com **Prolopa**<sup>®</sup>, 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 “Advertências e Precauções”).

Anestesia geral com halotano: **Prolopa**<sup>®</sup> 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 **Prolopa**<sup>®</sup>.

O resultado para o teste de *Coombs* pode dar falso-positivo nos pacientes em tratamento com **Prolopa**<sup>®</sup>.

### Interações com alimentos

Observa-se redução do efeito do medicamento, quando **Prolopa**<sup>®</sup> 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

**Prolopa**<sup>®</sup> comprimidos convencionais de 250 mg, **Prolopa**<sup>®</sup> BD comprimidos convencionais de 125 mg, **Prolopa**<sup>®</sup> comprimidos dispersíveis de 125 mg, **Prolopa**<sup>®</sup> HBS e **Prolopa**<sup>®</sup> DR devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

O frasco deve ser mantido bem fechado para proteger da umidade.

### Prazo de validade

**Prolopa**<sup>®</sup> HBS, **Prolopa**<sup>®</sup> DR, **Prolopa**<sup>®</sup> BD comprimidos convencionais de 125 mg e **Prolopa**<sup>®</sup> comprimidos dispersíveis de 125 mg possuem o prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Prolopa®** comprimidos convencionais de 250 mg possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

**Prolopa®** BD comprimidos convencionais de 125 mg apresenta-se em forma cilíndrica biconvexa, com coloração vermelho pálido, levemente manchado e ranhura cruzada nítida em ambos os lados.

**Prolopa®** comprimidos convencionais de 250 mg apresentam-se em forma cilíndrica biconvexa, com coloração vermelho pálido a fosco, levemente manchado, com gravação “ROCHE” com hexágono e ranhura cruzada nítida em um dos lados e, ranhura cruzada nítida no outro lado.

**Prolopa®** comprimidos dispersíveis de 125 mg, apresentam-se na forma cilíndrica biplanar, coloração branca a quase branca com pintas, com gravação “ROCHE 125” em um dos lados e uma ranhura nítida no outro lado.

A coloração do corpo das cápsulas de **Prolopa®** HBS é azul claro opaco e sua tampa é verde escuro opaco, de superfície limpa e contendo impressão “ROCHE”.

**Prolopa®** DR comprimidos de liberação modificada (liberação dupla) de 250 mg apresentam-se na forma oval, levemente biconvexa, com coloração vermelho acinzentado nas camadas externas e vermelho claro na camada interna, com gravação “ROCHE” e “DR” e ranhura em ambos os lados.

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

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

#### **Descarte de medicamentos não utilizados ou com data de validade vencida**

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

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

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

**Prolopa®** deve ser administrado por via oral. Quando possível **Prolopa®** 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 **Prolopa®** 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 convencionais de **Prolopa®** de 250 mg, **Prolopa®** BD e os comprimidos de **Prolopa®** DR devem ser engolidos sem mastigar. Eles podem ser partidos (**Prolopa®** de 250 mg e **Prolopa®** BD são birranhurados e **Prolopa®** DR é ranhurado) para facilitar a deglutição e o ajuste posológico.

Os comprimidos dispersíveis de **Prolopa®** devem ser dissolvidos em água, em volume correspondente a ¼ de copo (aproximadamente 25 - 50 mL). Os comprimidos se desintegram completamente, produzindo uma suspensão de coloração leitosa, em poucos minutos. Devido à rápida sedimentação, recomenda-se agitar a suspensão antes de tomá-la. Após preparo da suspensão, administrá-la em até 30 minutos.

**Prolopa®** dispersível não deve ser partido ou mastigado.

**Prolopa®** HBS não deve ser partido, aberto ou mastigado.

#### **Posologia**

##### **Dose usual**

O tratamento com **Prolopa®** 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 **Prolopa**<sup>®</sup> BD ou ¼ de comprimido de **Prolopa**<sup>®</sup> de 250 mg (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 **Prolopa**<sup>®</sup> 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 1 comprimido de **Prolopa**<sup>®</sup> BD ou ½ comprimido de **Prolopa**<sup>®</sup> de 250 mg (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. Os comprimidos convencionais de **Prolopa**<sup>®</sup> BD e **Prolopa**<sup>®</sup> de 250 mg podem ser substituídos por **Prolopa**<sup>®</sup> DR, **Prolopa**<sup>®</sup> HBS ou **Prolopa**<sup>®</sup> comprimido dispersível, para otimização do efeito (vide item “Instruções posológicas especiais”).

### Instruções posológicas especiais

As doses devem ser aumentadas com cuidado em todos os pacientes. Pacientes em uso de outros agentes antiparkinsonianos podem receber **Prolopa**<sup>®</sup>. Entretanto, com a evolução do tratamento com **Prolopa**<sup>®</sup> 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 ou passar a administrar o **Prolopa**<sup>®</sup> HBS ou **Prolopa**<sup>®</sup> DR.

A substituição dos comprimidos convencionais de **Prolopa**<sup>®</sup> BD e **Prolopa**<sup>®</sup> de 250 mg por **Prolopa**<sup>®</sup> HBS deve preferencialmente ser feita de um dia para outro, iniciando-se com a dose matinal. A dose diária e o intervalo entre as doses devem inicialmente ser os mesmos. Após dois ou três dias, a dose deve ser gradualmente aumentada em cerca de 50%. Os pacientes devem ser informados de que sua condição pode deteriorar temporariamente.

Em razão das propriedades farmacocinéticas de **Prolopa**<sup>®</sup> HBS, o início de ação é retardado. O efeito clínico pode ser obtido mais rapidamente, associando-se a forma convencional de **Prolopa**<sup>®</sup> BD ou **Prolopa**<sup>®</sup> de 250 mg, ou **Prolopa**<sup>®</sup> dispersível ao **Prolopa**<sup>®</sup> HBS. Tal estratégia pode ser particularmente útil para a primeira dose do dia, que deve preferencialmente ser maior que as doses subsequentes. O ajuste posológico individual de **Prolopa**<sup>®</sup> HBS deve ser realizado lenta e cuidadosamente, com intervalos de no mínimo dois a três dias entre os incrementos de dose.

Em pacientes com acinesia noturna, efeitos positivos têm sido relatados com o aumento gradual da última dose noturna a até 250 mg de **Prolopa**<sup>®</sup> HBS, ingeridos ao deitar.

Resposta excessiva ao **Prolopa**<sup>®</sup> HBS (discinesia) pode ser controlada, com o aumento do intervalo entre as doses ao invés da redução da magnitude das mesmas.

A introdução de **Prolopa**<sup>®</sup> DR deve atender às necessidades individuais do paciente. A substituição pode ser realizada de um dia para o outro ou pode ser realizada gradativamente por um período de tempo maior. As doses diárias e sua distribuição ao longo do dia devem ser feitas em conformidade com as propriedades farmacocinéticas (a biodisponibilidade e a meia-vida) do **Prolopa**<sup>®</sup> DR em relação ao **Prolopa**<sup>®</sup> convencional e **Prolopa**<sup>®</sup> dispersível (vide item “Propriedades Farmacocinéticas”).

Se a resposta ao **Prolopa**<sup>®</sup> HBS ou **Prolopa**<sup>®</sup> DR não for adequada, deve-se retornar ao tratamento com **Prolopa**<sup>®</sup>, na forma convencional ou dispersível.

### Uso em pacientes com insuficiência renal

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

### Uso em pacientes com insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de **Prolopa**<sup>®</sup> não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência hepática (vide item “Contraindicações”).

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Prolopa**<sup>®</sup> 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 **Prolopa**<sup>®</sup>, 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 **Prolopa**<sup>®</sup>. 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 **Prolopa**<sup>®</sup> 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 **Prolopa**<sup>®</sup>.

**Distúrbios gastrintestinais:** náusea, vômito, diarreia e descoloração da saliva, da língua, dos dentes e da mucosa oral foram relatados com **Prolopa**<sup>®</sup>. Efeitos adversos gastrointestinais indesejáveis podem ocorrer predominantemente em estágios iniciais do tratamento, e são em grande parte controláveis com a ingestão de **Prolopa**<sup>®</sup> 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-glutamiltransferase 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 **Prolopa**<sup>®</sup> 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 gastrointestinais (por exemplo, náusea e vômitos) e movimentos involuntários anormais.

Caso um paciente ingira uma superdose de **Prolopa**<sup>®</sup> HBS ou **Prolopa**<sup>®</sup> DR (formas de liberação controlada), a ocorrência dos sintomas e sinais pode ser retardada devido ao tempo de absorção das substâncias ativas pelo estômago.

### **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.**

MS-1.0100.0064

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ n.º 6942

**Prolopa**<sup>®</sup> e **Prolopa**<sup>®</sup> BD (comprimidos convencionais) e **Prolopa**<sup>®</sup> comprimidos dispersíveis

Fabricado por **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Indústria Brasileira

### **Prolopa**<sup>®</sup> HBS

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça por

Delpharm Milano S.R.L. – Segrate - Itália

Registrado, importado, embalado e distribuído no Brasil por:

**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Indústria Brasileira

### **Prolopa**<sup>®</sup> DR

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça

por Skyepharma Production SAS, Saint-Quentin-Fallavier, França.

Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça.

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

**Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289**  
**www.roche.com.br**



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/01/2021.**



CDS 8.0C\_Prof

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
09/08/2013	0658108/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2010	423017/10-5	Alteração nos Cuidados de Conservação	31/07/2013	Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? / Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VP/VPS	<b>Prolopa</b> ® HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.
10/10/2013	0856503/13-1	Notificação de Alteração do Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2013	0164447/13-5	Inclusão de local de fabricação do fármaco	10/10/2013	Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	<b>Prolopa</b> ® comprimidos de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados.
23/04/2014	0306981/14-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2014	0306981/14-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Dizeres Legais	VP/VPS	<b>Prolopa</b> ® comprimidos de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados. <b>Prolopa</b> ® comprimidos dispersíveis de 125 mg. Embalagem com 30 comprimidos. <b>Prolopa</b> ® BD comprimidos de



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
									125 mg. Embalagem com 30 ou 60 comprimidos birranhurados. <b>Prolopa®</b> HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.
21/10/2014	0950480/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2014	0950480/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2014	<p>O que devo saber antes de usar este medicamento? / Interações medicamentosas</p> <p>Como devo usar este medicamento?*/ Posologia e modo de usar</p> <p>Quais os males que este medicamento pode me causar? / Reações Adversas</p> <p>* Apenas bula do <b>Prolopa®</b> comprimidos dispersíveis</p>	VP/VPS	<p><b>Prolopa®</b> comprimidos de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados.</p> <p><b>Prolopa®</b> comprimidos dispersíveis de 125 mg. Embalagem com 30 comprimidos.</p> <p><b>Prolopa®</b> BD comprimidos de 125 mg. Embalagem com 30 ou 60 comprimidos birranhurados.</p> <p><b>Prolopa®</b> HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.</p>

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
20/07/2015	0637499/15-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/07/2015	0637499/15-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2014	<p>O que devo saber antes de usar este medicamento? / Interações medicamentosas</p> <p>Como devo usar este medicamento?*/ Posologia e modo de usar</p> <p>Quais os males que este medicamento pode me causar? / Reações Adversas</p> <p>* Apenas bula do Prolopa® comprimidos dispersíveis</p>	VP/VPS	<p><b>Prolopa® DR</b> comprimidos de liberação modificada de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos ranhurados.</p>
15/12/2015	1090623/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2015	1090623/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	<p>O que devo saber antes de usar este medicamento? / Interações medicamentosas / Advertências e Precauções</p> <p>Quais os males que este medicamento pode me causar? / Reações Adversas</p>	VP/VPS	<p><b>Prolopa®</b> comprimidos de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados.</p> <p><b>Prolopa®</b> comprimidos dispersíveis de 125 mg. Embalagem com 30 comprimidos.</p> <p><b>Prolopa® BD</b> comprimidos de 125 mg. Embalagem com 30 ou 60</p>

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
									comprimidos birranhurados. <b>Prolopa</b> ® HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.
07/04/2016	1517947/16-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/04/2016	1517947/16-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/04/2016	Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	<b>Prolopa</b> ® DR comprimidos de liberação modificada de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos ranhurados.
04/11/2016	2453773/16-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2016	2453773/16-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2016	Dizeres Legais	VP/VPS	<b>Prolopa</b> ® DR comprimidos de liberação modificada de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos ranhurados.
02/03/2018	0164629/18-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2015	0010354/15-3	Atualização de Especificação e Método Analítico	26/02/2018	5.Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 7.Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	<b>Prolopa</b> ® comprimidos de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados.
09/05/2018	0371250/18-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2016	1416180/16-0	Ampliação do prazo de validade	19/03/2018	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	<b>Prolopa</b> ® DR comprimidos de liberação modificada de 250 mg. Embalagem

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
									com 30 comprimidos ranhurados
05/07/2018	0538032/18-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2018	0538032/18-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2018	<p>VPS:  3.Características Farmacológicas;  4.Contraindicações;  5.Advertências e precauções;  6.Interações medicamentosas;  7.Cuidados de armazenamento do medicamento;  8.Posologia e modo de usar;  9.Reações adversas;</p> <p>VP:  3.Quando não devo usar este medicamento?  4.O que devo saber antes de usar este medicamento?  5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?  6.Como devo usar este medicamento?  8.Quais os males que este medicamento pode me causar?</p>	VP/VPS	<p><b>Prolopa</b><sup>®</sup> comprimidos de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados.  <b>Prolopa</b><sup>®</sup> comprimidos dispersíveis de 125 mg. Embalagem com 30 comprimidos.  <b>Prolopa</b><sup>®</sup> BD comprimidos de 125 mg. Embalagem com 30 ou 60 comprimidos birranhurados.  <b>Prolopa</b><sup>®</sup> HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.</p>

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
10/09/2018	0881941186	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2018	0879131/18-7	RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	10/09/2018	Dizeres legais	VP/VPS	<b>Prolopa®</b> HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.
19/12/2019	3514094191	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2019	3422604/19-4	11126 - RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de embalagem primária do medicamento	11/12/2019	Dizeres legais	VP/VPS	<b>Prolopa®</b> DR comprimidos de liberação modificada de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos ranhurados
10/02/2021	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2020	1422262/20-1	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	18/01/2021	VP: Dizeres legais  VPS: 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações Adversas (VigiMed) Dizeres Legais	VP/VPS	<b>Prolopa®</b> comprimidos dispersíveis de 125 mg. Embalagens com 30 comprimidos.

\*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde