

Prolopa[®]

(levodopa + cloridrato de benserazida)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

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

Antiparkinsoniano

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Prolopa®
Prolopa® BD
Prolopa® HBS

Nome genérico: levodopa + cloridrato de benserazida

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

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

Prolopa[®] 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[®] 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).

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[®] 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[®] 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**[®].

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.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A dopamina, que age como neurotransmissor no cérebro, não está presente em quantidades suficientes nos gânglios da base, em pacientes parkinsonianos. A levodopa ou L-dopa (3,4-diidroxi L-fenilalanina) é um

intermediário na biossíntese da dopamina. A levodopa (precursora da dopamina) é usada como uma pró-droga para aumentar os níveis de dopamina, visto que ela pode atravessar a barreira hematoencefálica, enquanto que a dopamina não consegue. Uma vez dentro do Sistema Nervoso Central (SNC), a levodopa é metabolizada em dopamina pela L-aminoácido aromático descarboxilase.

Após sua administração, a levodopa é rapidamente descarboxilada à dopamina, tanto em tecidos extracerebrais como cerebrais. Deste modo, a maior parte da levodopa administrada não fica disponível aos gânglios da base e a dopamina produzida periféricamente frequentemente causa efeitos adversos. É, portanto, particularmente desejável inibir a descarboxilação extracerebral da levodopa. Isso pode ser obtido com a administração simultânea de levodopa e benserazida, um inibidor da descarboxilase periférica.

O tempo médio estimado para o início da ação terapêutica de **Prolopa**[®] 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.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Forma convencional: Prolopa[®] e Prolopa[®] 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[®]** e **Prolopa[®] BD**.

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

A ingestão de alimentos reduz a velocidade e a extensão de absorção da levodopa. A concentração plasmática máxima é 30% menor e demora mais para ser atingida, quando os comprimidos convencionais de **Prolopa[®]** e **Prolopa[®] BD** são administrados após uma refeição padrão. A extensão de absorção de levodopa é reduzida em 15%.

Forma dispersível: Prolopa[®] comprimido dispersível

O perfil farmacocinético da levodopa após a administração de **Prolopa[®]** dispersível a 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.

Forma de liberação controlada: Prolopa[®] HBS (liberação prolongada)

As propriedades farmacocinéticas de **Prolopa[®] 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[®] 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[®] HBS** é pós-prandial.

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 líquido é 12% da do plasma.

Ao contrário da levodopa, a benserazida em doses terapêuticas não atravessa a barreira hematoencefálica e concentra-se principalmente em rins, pulmões, intestino delgado e fígado.

Biotransformação

A levodopa é biotransformada por duas vias metabólicas principais (descarboxilação e O-metilação) e duas vias acessórias (transaminação e oxidação).

A descarboxilase de aminoácidos aromáticos converte a levodopa em dopamina. Os principais produtos finais desta via são o ácido homovanílico e o ácido dihidroxifenilacético.

A catecol-O-metiltransferase metila a levodopa, transformando-a em 3-O-metildopa. Este principal metabólito plasmático tem uma meia-vida de eliminação de 15 horas e se acumula em pacientes que recebem doses terapêuticas de **Prolopa**[®].

A redução da descarboxilação periférica da 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 da levodopa é de aproximadamente 1,5 horas. 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”).

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[®] 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[®] 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 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 (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 Pré-Clínicos

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade não foram conduzidos com **Prolopa**[®].

Mutagenicidade

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

Fertilidade

Não foram realizados estudos do efeito de **Prolopa**[®] sobre a fertilidade em animais.

Teratogenicidade

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 nos coelhos e a redução do peso fetal nos ratos.

Outros

Estudos toxicológicos gerais em ratos demonstraram a possibilidade de distúrbios no desenvolvimento do esqueleto.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Prolopa[®] não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à levodopa, à benserazida ou a qualquer outro componente da formulação.

Prolopa[®] 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 **Prolopa**[®] (vide item “Interações medicamentosas”).

Prolopa[®] não deve ser administrado a pacientes com doenças não controladas 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.

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

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.

Se o paciente em tratamento com levodopa necessitar de anestesia geral, a administração de **Prolopa**[®] deve ser continuada até a cirurgia, exceto no caso do halotano (vide item “Interações medicamentosas”).

Prolopa[®] não deve ser interrompido abruptamente. A interrupção abrupta pode produzir quadro semelhante à síndrome neuroléptica maligna, que se caracteriza por hiperpirexia, instabilidade autonômica, rigidez muscular acentuada e distúrbios psíquicos (como *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.

O uso de levodopa tem sido associado com sonolência e episódios de sono de início repentino, que tem sido raramente relatados durante as atividades diárias, sem sinais de aviso ou percepção pelo paciente (vide item “Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas”).

Testes laboratoriais

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.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Pacientes tratados com levodopa e que apresentam sonolência e/ou episódios de sono de início repentino devem ser advertidos para evitar dirigir veículos ou se engajar em atividades onde a desatenção pode colocá-los ou outros em risco de ferimento grave ou morte (por exemplo, operar máquinas) até que os

episódios recorrentes e sonolência sejam resolvidos. Além disso, uma redução da dosagem ou término da terapia deve ser considerada.

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 **Prolopa**[®], o qual não é um agonista da dopamina, e estes eventos. Entretanto, recomenda-se precaução, pois **Prolopa**[®] é um medicamento dopaminérgico.

Potencial para dependência da droga ou abuso

Um pequeno subgrupo de pacientes com doença de Parkinson sofre de distúrbio cognitivo e comportamental que pode ser diretamente atribuído ao aumento da ingestão da medicação sem prescrição médica e ao aumento das doses requeridas para tratar os seus distúrbios motores.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Como a passagem de benserazida para o leite materno é desconhecida, mães em tratamento com **Prolopa**[®] não devem amamentar, pois a ocorrência de malformações do sistema esquelético da criança, não pode ser excluída.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pacientes com insuficiência renal e hepática

Vide item “Características Farmacológicas”.

Até o momento não há informações de que **Prolopa**[®] (levodopa + cloridrato de benserazida) possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacocinéticas

A associação do anticolinérgico triexifenidil com comprimidos convencionais de **Prolopa**[®] e **Prolopa**[®] BD reduz a taxa, mas não a extensão de absorção de levodopa.

A administração de triexifenidil com **Prolopa**[®] HBS não afeta a farmacocinética da levodopa.

A administração concomitante de antiácidos com **Prolopa**[®] 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 através da estimulação do esvaziamento gástrico.

Interações farmacodinâmicas

Neurolépticos, opioides e medicamentos anti-hipertensivos contendo reserpina inibem a ação de **Prolopa**[®]. **Prolopa**[®] não deve ser associado a inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) não-seletivos. Se **Prolopa**[®] for administrado a pacientes em uso de IMAOs não-seletivos irreversíveis, deve-se aguardar um intervalo mínimo de 2 semanas entre a interrupção do IMAO e o início do tratamento com levodopa. Caso contrário, 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 **Prolopa**[®]; 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 **Prolopa**[®].

Prolopa[®] 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, selegilina, bromocriptina 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 **Prolopa**[®]. Anticolinérgicos não devem ser retirados abruptamente quando se iniciar tratamento com **Prolopa**[®], pois o efeito da levodopa não é imediato.

A levodopa pode alterar os resultados de testes laboratoriais para catecolaminas, creatinina, ácido úrico e glicose.

O resultado para o teste de *Coombs* pode dar falso-positivo nos pacientes em tratamento com **Prolopa**[®]. Em anestesia geral com halotano, deve-se descontinuar o uso de **Prolopa**[®] 12 a 48 horas antes da intervenção cirúrgica, pois variações da pressão arterial e/ou arritmias podem ocorrer. O tratamento com **Prolopa**[®] pode ser retomado após a cirurgia, com reintrodução gradual e elevação da dose até o nível posológico anterior.

Observa-se redução do efeito, quando **Prolopa**[®] é ingerido com uma refeição rica em proteínas.

A administração concomitante de antipsicóticos com propriedades bloqueadoras dos receptores dopaminérgicos, principalmente antagonistas dos receptores D2, pode antagonizar os efeitos antiparkinsonianos da levodopa + benserazida. A levodopa pode reduzir os efeitos antipsicóticos dessas drogas, portanto estas devem ser co-administradas com precaução.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Prolopa[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

Prolopa[®] HBS deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Manter o frasco bem fechado para proteger da umidade.

Prazo de validade

Prolopa[®] HBS possui o prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Prolopa[®] comprimidos convencionais de 250 mg, **Prolopa**[®] BD comprimidos convencionais de 125 mg e

Prolopa[®] comprimidos dispersíveis de 125 mg possuem 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 biplanar, 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”.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Prolopa[®] deve ser administrado por via oral. Sempre que possível **Prolopa**[®] 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 **Prolopa**[®] com um pequeno lanche (por exemplo, biscoitos) ou líquido, ou com o aumento gradativo da dose.

Modo de administração

Os comprimidos convencionais de **Prolopa**[®] de 250 mg e **Prolopa**[®] BD devem ser engolidos sem mastigar. Eles podem ser partidos (são birranhurados) 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**[®] BD ou ¼ de comprimido de **Prolopa**[®] 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**[®] 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**[®] BD ou ½ comprimido de **Prolopa**[®] 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**[®] BD e **Prolopa**[®] de 250 mg podem ser substituídos por **Prolopa**[®] HBS ou **Prolopa**[®] 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**[®]. Entretanto, com a evolução do tratamento com **Prolopa**[®] 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**[®] HBS.

A substituição dos comprimidos convencionais de **Prolopa**[®] BD e **Prolopa**[®] de 250 mg por **Prolopa**[®] 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**[®] HBS, o início de ação é retardado. O efeito clínico pode ser obtido mais rapidamente, associando-se a forma convencional de **Prolopa**[®] BD ou **Prolopa**[®] de 250 mg, ou **Prolopa**[®] dispersível ao **Prolopa**[®] 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**[®] 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**[®] HBS, ingeridos ao deitar.

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

Se a resposta ao **Prolopa**[®] HBS não for adequada, deve-se retornar ao tratamento com **Prolopa**[®], na forma convencional ou dispersível.

Os pacientes devem ser cuidadosamente observados quanto a possíveis sintomas psiquiátricos indesejáveis.

Uso em pacientes com insuficiência renal

No caso de insuficiência renal leve ou moderada não é necessária a redução de dose.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Prolopa[®] 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

Distúrbios nos sistemas sanguíneo e linfático: anemia hemolítica, leucopenia transitória e trombocitopenia têm sido relatadas 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 **Prolopa**[®]. 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, 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**[®] pode ocasionar sonolência e tem sido associado, muito raramente, a sonolência excessiva durante o dia e episódios de sono de início repentino.

Distúrbios cardíacos: arritmias cardíacas podem ocorrer ocasionalmente.

Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática pode ocorrer ocasionalmente. Distúrbios ortostáticos, em geral, melhoram com redução da dose de **Prolopa**[®].

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

Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele: reações alérgicas como prurido, *rash* e hiperemia podem ocorrer em casos raros.

Investigações: aumento temporário de transaminases e fosfatase alcalina pode ocorrer. Aumento de gama-glutamiltransferase foi reportado. Elevação dos níveis sanguíneos de ureia foi observada com o uso de **Prolopa®**.

Pode ocorrer alteração da cor da urina, passando, em geral, a 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 concentração 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. Neste caso, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas de superdose são qualitativamente similares aos efeitos adversos de **Prolopa®** em doses terapêuticas, mas é provável que sejam mais graves. 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®** HBS (forma 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 nº 6942

Prolopa® e **Prolopa®** BD (comprimidos convencionais) e **Prolopa®** 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® HBS

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

Roche S.p.A. – 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

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CDS 6.0_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/VPS)	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	Prolopa® 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	Prolopa® 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	23/04/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	<p>Prolopa® comprimidos de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados.</p> <p>Prolopa® comprimidos dispersíveis de 125 mg. Embalagem com 30 comprimidos.</p> <p>Prolopa® BD comprimidos de 125 mg. Embalagem com 30 ou 60 comprimidos birranhurados.</p> <p>Prolopa® HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.</p>
------------	--------------	---	------------	--------------	---	------------	----------------	--------	--

21/10/2014	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2014	Não disponível	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>Prolopa[®] comprimidos de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados.</p> <p>Prolopa[®] comprimidos dispersíveis de 125 mg. Embalagem com 30 comprimidos.</p> <p>Prolopa[®] BD comprimidos de 125 mg. Embalagem com 30 ou 60 comprimidos birranhurados.</p> <p>Prolopa[®] HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.</p>
------------	----------------	---	------------	----------------	---	------------	--	--------	--

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