

## Produtos Roche Q.F.S.A

Rio de Janeiro, Brasil

Dimensões	160 x 420 mm	Tipo:	Pilha
Data	21/07/2009	Autor:	Anderson

Código do Material

1011 0939

BR01

Approval Signatures - Ok for Printing

APPROVAL

DT/TME

Pantone Master System - PMS

281



POSICÃO PARA CÓDIGO 128  
REMOVER FIGURA E APLICAR  
(apenas para orientação)  
AQUI O FILME MASTER

6E60

Código 128

# Prolopa® levodopa + cloridrato de benserazida

Antiparkinsoniano

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Prolopa®

Nome genérico: levodopa + cloridrato de benserazida

Formas farmacêuticas, via de administração e apresentações

Prolopa® comprimidos 250 mg. Uso oral. Caixa com 30 comprimidos birranhurados.

Prolopa® HBS® cápsulas 125 mg. Uso oral. Caixa com 30 cápsulas.

Prolopa® comprimidos dispersíveis 125 mg. Uso oral. Caixa com 30 comprimidos dispersíveis.

\*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.

## USO ADULTO

### Composição

*Princípio ativo:* levodopa + cloridrato de benserazida.

- **Prolopa® comprimidos 250 mg:** contêm 200 mg de levodopa (L-dopa) e 57 mg de cloridrato de benserazida, correspondente a 50 mg de benserazida.

*Excipientes:* manitol, fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina, amido, povidona, estearato de magnésio, etilcelulose, óxido de ferro vermelho, ácido silícico, dióxido de silício, dióxido de titânio, talco, povidona, estearato de magnésio.

- **Prolopa® HBS® cápsulas 125 mg:** contêm 100 mg de levodopa (L-dopa) e 28,5 mg de cloridrato de benserazida, correspondente a 25 mg de benserazida.

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

- **Prolopa® comprimidos dispersíveis 125 mg:** contêm 100 mg de levodopa (L-dopa) e 28,5 mg de cloridrato de benserazida, correspondente a 25 mg de benserazida.

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

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

### 1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

Prolopa® é uma associação das substâncias levodopa e cloridrato de benserazida, indicado para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson. A presença da substância benserazida ajuda a preservar o efeito terapêutico da levodopa, além de diminuir as suas reações indesejáveis. Prolopa® HBS na forma cápsula de 125 mg, libera gradativamente as substâncias ativas no tubo digestivo, garantindo assim um efeito terapêutico por tempo mais longo. Prolopa® na forma comprimido dispersível 125 mg libera as substâncias ativas mais rapidamente e, portanto tem o início do efeito terapêutico mais rápido. É indicado para aqueles pacientes com dificuldades de deglutição ou que necessitem de um efeito terapêutico mais rápido.

### 2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Prolopa® é indicado para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson.

A forma farmacêutica cápsula (Prolopa® HBS) é adequada ao tratamento de pacientes parkinsonianos que apresentam flutuações na resposta ao tratamento. As flutuações podem ser: movimentos involuntários quando se tem maior concentração das substâncias ativas no organismo, isto é, no pico de dose de um medicamento, ou dificuldades de movimentação chamada também de deterioração de final de dose como a imobilidade noturna ou pela manhã, quando se tem menor concentração das substâncias ativas no organismo. A forma farmacêutica comprimido dispersível é adequada para pacientes com dificuldades de deglutição ou pacientes que necessitem de um início de efeito terapêutico mais rápido.

### 3. RISCOS DO MEDICAMENTO

#### Contra-indicações

Prolopa® não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à levodopa, à benserazida ou qualquer componente da fórmula. 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 contra-indicados. 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 descompensadas nas glândulas endócrinas, nos rins, no fígado e no coração, assim como pacientes com glaucoma de ângulo fechado ou com história anterior de doenças psiquiátricas graves com componente psicótico. Informe seu médico sobre qualquer medicamento utilizado antes ou durante o tratamento. Prolopa® não deve ser administrado a pacientes com menos de 25 anos de idade (o desenvolvimento ósseo deve estar completo). Prolopa® não deve ser administrado à mulheres grávidas ou com possibilidade de engravidar, na ausência de método anticoncepcional adequado. Se ocorrer gravidez durante tratamento com Prolopa®, o medicamento deverá ser interrompido imediatamente. 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 excluído. Se estiver usando Prolopa®, informe seu médico caso tenha que se submeter a uma cirurgia. Não faça uso deste medicamento sem prescrição e acompanhamento médico. Pode ser que Prolopa® não seja indicado para seu caso, o que só seu médico poderá avaliar. Pela mesma razão, não ceda nem recomende este medicamento para outras pessoas.

#### Advertências e Precauções

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer em indivíduos pré-dispostos. Em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, recomenda-se medir regularmente a pressão intra-ocular, pois a levodopa teoricamente pode aumentar a pressão intra-ocular. Depressão pode ser parte do quadro clínico em pacientes com doença de Parkinson e ainda pode ocorrer em pacientes tratados com Prolopa®. 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. Em anestesia geral com halotano deve-se descontinuar o uso de Prolopa® 12 a 48 horas antes da intervenção cirúrgica, pois flutuações 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. 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 delírium, com possíveis alterações laboratoriais, incluindo aumento de creatinofosfoquinase (CPK), e pode ser fatal. Caso ocorram tais sinais ou sintomas, o paciente deverá ser mantido em observação médica, se necessário, hospitalizado, e receber tratamento sintomático rápido e adequado, que pode incluir a reintrodução de levodopa, após avaliação apropriada. Levodopa tem sido associado com sonolência e episódios de sono de início repentino. Episódios de sono de início repentino durante as atividades diárias, em alguns casos, sem sinais de aviso ou consciência, tem sido muito raramente relatado. Pacientes devem ser informados disso e aconselhados a ter precaução quando dirigir ou operar máquinas durante o tratamento com levodopa. Pacientes que tem sonolência comprovada e/ou episódio de sono de início repentino devem privar-se de dirigir ou operar máquinas. Além disso, uma redução da dosagem ou término da terapia deve ser considerada (vide item *Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas*). Agitação, ansiedade, insônia, alucinações, delírios e desorientação temporal podem ocorrer particularmente em pacientes idosos e em pacientes com antecedentes psiquiátricos (vide item *Reações Adversas*). Recomenda-se controle hematológico e de função hepática durante o tratamento. Em pacientes diabéticos, monitorar com regularidade a glicemia e fazer os ajustes necessários na dose de hipoglicemiantes.

#### Medicamentos dopaminérgicos

Vício em jogos de azar, libido aumentada e hipersexualidade têm sido relatados em pacientes com Doença de Parkinson tratados com agonistas da dopamina. Não há relação causal estabelecida entre 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 apresentou distúrbio cognitivo e comportamental que puderam ser diretamente atribuídos ao aumento da quantidade de ingestão da medicação sem prescrição médica e ao aumento das doses requeridas para tratar suas inabilidades motoras.

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

Pacientes tratados com levodopa e que apresentam sonolência e/ou episódios de sono de início repentino devem ser advertidos para evitar dirigir ou se engajar em atividades nas quais a desatenção pode coloca-los ou outros em risco de ferimento grave ou morte (p.e. operar máquinas) até que os episódios recorrentes e sonolência sejam resolvidos.

#### Uso em casos de insuficiência renal

Prolopa® é extensamente metabolizado e menos que 10% de levodopa é excretado sem alteração pelos rins. Portanto, no caso de insuficiência renal leve ou moderada não é necessária redução de dose. Dados de farmacocinética da 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

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.

#### Interações medicamentosas e alimentares

Informe seu médico sobre qualquer medicamento utilizado antes ou durante o tratamento. Observa-se redução do efeito, quando Prolopa® é ingerido com uma refeição rica em proteínas.

#### Interações farmacocinéticas

A associação do anticolinérgico trihexifenidil com comprimidos convencionais de Prolopa® 250 reduz a taxa, mas não a extensão, da absorção de levodopa. A administração de trihexifenidil com Prolopa® HBS não afeta a farmacocinética da levodopa. A administração concomitante de antiácidos com Prolopa® HBS reduz a extensão da 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 co-administração de sulfato ferroso parecem ser clinicamente significativas em alguns, mas não em todos os pacientes. A metoclopramida aumenta a taxa de absorção de levodopa. Não há interações farmacocinéticas entre a levodopa e os seguintes compostos: bromocriptina, amantadina, selegilina e domperidona.

#### Interações farmacodinâmicas

Neurolépticos, opióides e medicamentos antihipertensivos 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, 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 *Contra-indicações*). 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, pois a levodopa pode potencializar seus efeitos. Se houver necessidade de administração concomitante, é essencial monitoração rigorosa do sistema cardiovascular e pode ser necessária redução da dose do simpatomimético. A associação com outros produtos antiparkinsonianos como anticolinérgicos, amantadina e agonistas dopaminérgicos é permitida; entretanto, tanto os efeitos desejados, como os efeitos adversos podem ser intensificados, e pode ser necessária redução da dose de levodopa ou do outro antiparkinsoniano. Quando iniciado o tratamento adjuvante com o inibidor da COMT, a redução de Prolopa® pode ser necessária. Anticolinérgicos não devem ser retirados abruptamente quando se iniciar o tratamento com Prolopa®, pois o efeito da levodopa não é imediato.

#### Gravidez e amamentação

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

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

**Este medicamento é de uso adulto. Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

## 4. MODO DE USO

Sempre utilize Prolopa® exatamente como seu médico recomendou. Não mude as doses, em hipótese alguma por sua conta. Pode ser prejudicial para a sua saúde.

### Formas farmacêuticas

**Prolopa® comprimidos 250 mg.** Comprimidos de forma cilíndrica biplanar, coloração vermelho pálido a fosco, gravado no lado superior ROCHE com hexágono e ranhura cruzada e no lado inferior ranhura cruzada.

**Prolopa® HBS® cápsulas 125 mg.** Cápsula com coloração azul claro opaco no corpo e verde escuro opaco na tampa, de superfície limpa e contendo impressão ROCHE.

**Prolopa® comprimidos dispersíveis 125 mg.** Comprimidos de forma cilíndrica biplanar, coloração branco a quase branco, gravado no lado superior ROCHE 125 e no lado inferior ranhura nítida.

### Modo de administração

Os comprimidos convencionais de Prolopa® 250 podem ser partidos (são birranhurados) para facilitar a deglutição. As cápsulas de Prolopa® HBS podem ser deglutidas inteiras, sem mastigar. 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 solução de coloração leitosa, em poucos minutos. Devido à rápida sedimentação, recomenda-se agitar a solução antes de tomá-la. Os comprimidos dispersíveis de Prolopa® devem ser ingeridos até ½ hora após a preparação da dispersão. Sempre que possível Prolopa® deve ser tomado no mínimo 30 minutos antes ou 1 hora após as refeições. Efeitos adversos gastrintestinais, podem ocorrer principalmente nos estágios iniciais do tratamento, e podem ser controlados, em grande parte, com a ingestão de Prolopa® com um pequeno lanche (por exemplo, biscoitos) ou líquido, ou com o aumento gradativo da dose.

### Interrupção do tratamento

Seu médico sabe o momento ideal para interromper o tratamento. Quaisquer dúvidas que surjam durante o tratamento com Prolopa® procure seu médico.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento. Prolopa® HBS cápsulas: este medicamento não pode ser partido nem mastigado.**

## 5. REAÇÕES ADVERSAS

Prolopa® em geral é bem tolerado, mas eventualmente podem ocorrer efeitos indesejados, tais como:

**Distúrbios no sangue e sistema linfático:** anemia hemolítica, leucopenia transitória e trombocitopenia têm sido relatados em casos raros. Portanto, como em todo tratamento de longo prazo com levodopa, recomenda-se monitoração periódica hematológica e de função hepática e renal.

**Distúrbios nutricionais e do metabolismo:** anorexia foi relatada.

**Distúrbios psiquiátricos:** depressão pode fazer parte do quadro clínico em pacientes com doença de Parkinson e podem também ocorrer em pacientes tratados com 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 aguesia ou disgeusia (alteração do paladar) foram relatados. Em estágios tardios do tratamento, pode ocorrer discinesia (coreiformes ou atetóticos). Esses, em geral, podem ser eliminados ou tornam-se suportáveis com redução da dose. Com tratamento prolongado, podem ocorrer flutuações da resposta terapêutica, incluindo episódios de acinesia, deterioração de final da dose e efeito "on-off" (liga - desliga). Esses podem ser eliminados ou são suportáveis com ajuste da dose e administração de doses individuais menores mais frequentemente.

Posteriormente, pode-se tentar aumentar a dose novamente, para intensificar o efeito terapêutico. O uso de Prolopa® pode ocasionar sonolência e pode estar associado muito raramente a sonolência excessiva durante o dia e episódios de sono de início repentino.

**Distúrbios cardíacos:** arritmias cardíacas podem ocorrer ocasionalmente.

**Distúrbios vasculares:** hipotensão ortostática pode ocorrer ocasionalmente.

**Distúrbios ortostáticos,** em geral, melhoram com redução da dose de 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 e rubor podem ocorrer em casos raros.

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

## 6. CONDUTA EM CASO DE 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 (p.e. arritmia cardíaca), distúrbios psiquiátricos (p.e. confusão e insônia), efeitos gastrintestinais (p.e. 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 (antiarrítmicos) ou efeitos no sistema nervoso central (estimulantes respiratórios, neurolépticos). Além disso, para formulações de liberação controlada, uma maior absorção deve ser evitada utilizando método apropriado. Em caso de superdose procure um centro de intoxicação ou socorro médico.

## 7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C).

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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-dihidroxi-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 à dopamina pela L-aminoácido aromático descarboxilase. Após sua administração, a levodopa é parcialmente 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 descarboxilase extracerebral da levodopa. Isso pode ser obtido com a administração simultânea de levodopa e benserazida, um inibidor da descarboxilase periférica. Prolopa® é uma associação dessas duas substâncias, na proporção de 4:1 - uma relação que se tem demonstrado ideal em ensaios clínicos e na experiência terapêutica - e é tão eficaz quanto grandes doses de levodopa administradas isoladamente. Prolopa® HBS é uma formulação especial, que proporciona liberação prolongada dos componentes ativos no estômago, onde a cápsula permanece por 3 - 6 horas; assim, o estômago serve de reservatório para o fármaco. Os comprimidos dispersíveis de Prolopa® são particularmente úteis para pacientes com disfgia (dificuldade de deglutição) ou pacientes que necessitem uma forma farmacêutica com início de ação mais rápido, por exemplo, pacientes com acinesia matinal ou vespertina, ou efeito de final de dose.

### Farmacocinética

#### Absorção

*Forma convencional:* Prolopa® 250 comprimidos

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® 250 em comprimidos convencionais. As cápsulas e os comprimidos convencionais de Prolopa® são bioequivalentes. A biodisponibilidade absoluta de levodopa nos comprimidos de Prolopa® 250 é de 98%. A concentração plasmática máxima e a extensão da absorção de levodopa (área sob a curva) aumentam proporcionalmente com a dose (50 - 200 mg de levodopa). A ingestão de alimentos reduz a velocidade e a extensão da absorção: a concentração plasmática de pico é 30% menor e demora mais para ser atingida, quando Prolopa® 250 é administrado após uma refeição padrão. A extensão da absorção é reduzida em 15%.

*Forma dispersível:* o perfil farmacocinético da levodopa após a administração de Prolopa® dispersível, à voluntários saudáveis 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.

*Apresentação de liberação controlada: Prolopa® HBS*

As propriedades farmacocinéticas de Prolopa® HBS diferem das observadas com comprimidos na forma convencional ou dispersível. Os componentes ativos são liberados lentamente no estômago. Concentrações plasmáticas máximas, 20 a 30% menores que as 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 que com os comprimidos convencionais, o que indica acentuadas propriedades de liberação controlada. A biodisponibilidade de Prolopa® HBS é 50 a 70% da biodisponibilidade na forma convencional, em 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.

#### Farmacocinética em populações especiais

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

*Efeito da idade na farmacocinética da levodopa*

<b>Produtos Roche Q.F.S.A</b> Rio de Janeiro, Brasil				Código do Material	
Dimensões	160 x 420 mm			Tipo:	Pilha
Data	21/07/2009	Autor:	Anderson	BR01	

**Approval Signatures - Ok for Printing**

APPROVAL

DT/TME

Pantone Master System - PMS

281



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

#### Distribuição

A levodopa atravessa a barreira hematoencefálica por um sistema de transporte saturável. Não se liga à 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-metilacção) 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-metil-dopa. 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 catecolaminas (dopamina e noradrenalina) e ácidos fenolcarboxílicos (ácido homovanílico e ácido dihidroxifenilacético). A benserazida é hidroxilada a trihidroxibenzilhidrazina, na mucosa intestinal e no fígado. Este metabólito é um potente inibidor da descarboxilase de ácidos aromáticos.

#### Eliminação

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

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

#### Referências bibliográficas

1. Agid Y. Levodopa: is toxicity a myth? *Neurology* 1999;50:858-63.
2. Parkinson Study Group. *JAMA* 2000;284:231
3. Gourdeau 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.

### 3. INDICAÇÕES

**Prolopa**<sup>®</sup> 250 é indicado para o tratamento da doença de Parkinson.

**Prolopa**<sup>®</sup> dispersível é uma formulação que é adequada para pacientes com disfagia (dificuldade de deglutição) ou pacientes que necessitem uma forma farmacêutica com início de ação mais rápido, por exemplo, pacientes com acinesia matinal ou vespertina, ou efeito de final de dose.

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

### 4. CONTRA-INDICAÇÕES

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

### 5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Sempre utilize **Prolopa**<sup>®</sup> exatamente como seu médico recomendou. Não mude as doses, em hipótese alguma, por sua conta. Pode ser prejudicial para sua saúde. Sempre que possível **Prolopa**<sup>®</sup> deve ser tomado no mínimo 30 minutos antes ou 1 hora após as refeições.

#### Modo de administração

Os comprimidos convencionais de **Prolopa**<sup>®</sup> 250 podem ser partidos (são birranhurados) para facilitar a deglutição e o ajuste posológico. As cápsulas de **Prolopa**<sup>®</sup> HBS devem ser deglutidas inteiras, sem mastigar. Os comprimidos dispersíveis de **Prolopa**<sup>®</sup> devem ser dissolvidos em água, em volume correspondente a ¼ de copo (aproximadamente 25 - 50 mL). Os comprimidos são desintegram completamente, produzindo uma solução de coloração leitosa, em poucos minutos. Devido à rápida sedimentação, recomenda-se agitar a solução antes de tomá-la. Os comprimidos dispersíveis de **Prolopa**<sup>®</sup> devem ser ingeridos até ½ hora após a preparação da dispersão. Sempre que possível **Prolopa**<sup>®</sup> deve ser tomado no mínimo 30 minutos antes ou 1 hora após as refeições. Efeitos adversos gastrointestinais, que podem ocorrer principalmente nos estágios iniciais do tratamento, podem ser controlados, em grande parte, com a ingestão de **Prolopa**<sup>®</sup> com um pequeno lanche (p. e. biscoitos) ou líquido, ou com o aumento gradativo da dose.

### 6. POSOLOGIA

#### Dose usual

O tratamento com **Prolopa**<sup>®</sup> 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 ¼ de comprimido de **Prolopa**<sup>®</sup> 250 (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 3 ou mais administrações. Podem ser necessárias 4 a 6 semanas para se atingir o efeito ideal. Se forem necessários incrementos adicionais, estes devem ser realizados em intervalos mensais.

#### Tratamento de manutenção

A dose média de manutenção é de 1/2 comprimido (125 mg) de **Prolopa**<sup>®</sup> 250, 3 a 6 vezes ao dia. O número ideal de administrações (não inferior a 3) e sua distribuição ao longo do dia devem ser tateados para um efeito ideal. **Prolopa**<sup>®</sup> 250 pode ser substituído por **Prolopa**<sup>®</sup> HBS ou **Prolopa**<sup>®</sup> dispersível, para otimização do efeito.

#### Instruções posológicas especiais

As doses devem ser aumentadas com cuidado em todos os pacientes (vide item *Indicações*). Pacientes em uso de outros agentes antiparkinsonianos podem receber **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 as outras drogas. **Prolopa**<sup>®</sup> dispersível é particularmente indicado para pacientes com disfagia (dificuldade de deglutição) ou que necessitem uma formulação com início de ação mais rápido, por exemplo, pacientes com acinesia matinal ou vespertina, efeito de final de dose, ou que apresentem "delayed on" ou encurtamento da duração do efeito (fenômeno "wearing off"). Pacientes com grandes flutuações no efeito do medicamento ao longo do dia (fenômeno "on-off") devem receber doses individuais menores e mais frequentes ou passar para **Prolopa**<sup>®</sup> HBS. A substituição de **Prolopa**<sup>®</sup> 250 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 interdose devem inicialmente ser os mesmos. Dois ou 3 dias após, 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, **Prolopa**<sup>®</sup> 250, 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 2 a 3 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. Se a resposta ao **Prolopa**<sup>®</sup> HBS não for adequada, deve-se retornar ao tratamento com **Prolopa**<sup>®</sup>, na forma convencional ou dispersível. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados em relação a possíveis sintomas psiquiátricos.

### 7. ADVERTÊNCIAS

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer em indivíduos predispostos. Em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, recomenda-se medir regularmente a pressão intra-ocular, pois a levodopa teoricamente pode aumentar a pressão intra-ocular. Depressão pode ser parte do quadro clínico em pacientes com doença de Parkinson e ainda pode ocorrer em pacientes tratados com **Prolopa**<sup>®</sup>. Recomenda-se controle hematológico e de função hepática durante o tratamento. Em pacientes diabéticos, monitorar com regularidade a glicemia e fazer os ajustes necessários na dose de hipoglicemiantes. Se o paciente em tratamento com levodopa necessitar de anestesia geral, a administração de **Prolopa**<sup>®</sup> deve ser continuada até a cirurgia, exceto no caso do halotano. Em anestesia geral com halotano deve-se descontinuar o uso de **Prolopa**<sup>®</sup> 12 a 48 horas antes da intervenção cirúrgica, pois flutuações 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 anterior. **Prolopa**<sup>®</sup> não deve ser interrompido abruptamente. A interrupção abrupta pode produzir quadro semelhante a síndrome neuroléptica maligna, que se caracteriza por hiperreflexia, instabilidade autonômica, rigidez muscular acentuada e *delirium*, com possíveis alterações laboratoriais, incluindo aumento de creatinofosfoquinase (CPK), e pode ser fatal. Caso ocorram tais sinais ou sintomas, o paciente deverá ser mantido em observação médica, se necessário, hospitalizado, e receber tratamento sintomático rápido e adequado, que pode incluir a reintrodução de levodopa, após avaliação apropriada. O uso de levodopa tem sido associado com sonolência e episódios de sono de início repentino. Episódios de sono de início repentino durante as atividades diárias, em alguns casos sem sinais de aviso ou consciência, tem sido muito raramente relatado. Pacientes

devem ser informados disso e aconselhados a ter precaução quanto dirigir ou operar máquinas durante o tratamento com levodopa. Pacientes que tem sonolência comprovada e/ou episódio de sono de início repentino devem privar-se de dirigir ou operar máquinas. Além disso, uma redução da dosagem ou término da terapia deve ser considerada (vide item *Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas*).

#### Medicamentos dopaminérgicos

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

Potencial para dependência da droga ou abuso

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

#### Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Pacientes tratados com levodopa e que apresentam sonolência e/ou episódios de sono de início repentino devem ser advertidos para evitar dirigir ou se engajar em atividades onde a desatenção pode colocar eles ou outros em risco de ferimento grave ou morte (p.e. operar máquinas) até que os episódios recorrentes e sonolência sejam resolvidos.

Uso em casos de insuficiência renal

**Prolopa**<sup>®</sup> é extensamente metabolizado e menos que 10% do levodopa é excretado sem alteração pelos rins. Portanto, no caso de insuficiência renal leve ou moderada não é necessária redução de dose.

Dados de farmacocinética com levodopa em pacientes com insuficiência renal não estão disponíveis. **Prolopa**<sup>®</sup> é bem tolerado por pacientes urêmicos em esquema de hemodiálise.

Uso em casos de insuficiência hepática

Levodopa é metabolizada principalmente pela descarboxilase de aminoácido aromático que está presente em abundância no trato intestinal, nos rins, no coração e também no fígado.

Dados de farmacocinética com levodopa em pacientes com insuficiência hepática não estão disponíveis.

### 8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

**Prolopa**<sup>®</sup> não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou mulheres com potencial para engravidar, na ausência de método anticoncepcional adequado. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com **Prolopa**<sup>®</sup>, o medicamento deverá ser interrompido imediatamente (vide item *Contra-indicações*). Como é desconhecido se ocorre passagem de benserazida para o leite materno, mães em tratamento com **Prolopa**<sup>®</sup> não devem amamentar, pois a ocorrência de malformações do sistema esquelético da criança não pode ser excluído. **Prolopa**<sup>®</sup> não deve ser utilizado por crianças ou pacientes com menos de 25 anos (vide item *Contra-indicações*).

Uso em casos de insuficiência renal

Levodopa e benserazida são extensamente metabolizados e menos que 10% da levodopa é excretada sem alteração pelos rins. Portanto, no caso de insuficiência renal leve ou moderada não é necessária redução de dose. Dados de farmacocinética de levodopa em pacientes com insuficiência renal não estão disponíveis. **Prolopa**<sup>®</sup> é bem tolerado por pacientes urêmicos em esquema de hemodiálise.

Uso em casos de insuficiência hepática

Levodopa é metabolizada principalmente pela descarboxilase de aminoácido aromático que está presente em abundância no trato intestinal, nos rins, no coração e também no fígado.

Dados de farmacocinética de levodopa em pacientes com insuficiência hepática não estão disponíveis.

### 9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

#### Interações farmacocinéticas

A associação do anticolinérgico trihexifenidil com comprimidos convencionais de **Prolopa**<sup>®</sup> 250 reduz a taxa, mas não a extensão, da absorção de levodopa. A administração de trihexifenidil com **Prolopa**<sup>®</sup> HBS não afeta a farmacocinética da levodopa. A administração concomitante de antiácidos com **Prolopa**<sup>®</sup> HBS reduz a extensão da 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 co-administração de sulfato ferroso parecem ser clinicamente significantes em alguns, mas não em todos os pacientes. A metoclopramida aumenta a taxa de absorção de levodopa. Não há interações farmacocinéticas entre a levodopa e os seguintes compostos: bromocriptina, amantadina, selegilina e domperidona.

#### Interações farmacodinâmicas

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

### 10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

**Distúrbios no sangue e sistema linfático**: anemia hemolítica, leucopenia transitória e trombocitopenia têm sido relatados em casos raros. Portanto, como em todo tratamento de longo prazo com levodopa, recomenda-se monitoração periódica hematológica e de função hepática e renal.

**Distúrbios nutricionais e do metabolismo**: anorexia foi relatada.

**Distúrbios psiquiátricos**: depressão pode fazer parte do quadro clínico em pacientes com doença de Parkinson e podem também ocorrer em pacientes tratados com **Prolopa**<sup>®</sup>. 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 aguesia ou disgeusia foram relatados. Em estágios tardios do tratamento, pode ocorrer discinesia (coreiformes ou atetóticos). Estes, em geral, podem ser eliminados ou tornam-se suportáveis com redução da dose. Com tratamento prolongado, podem ocorrer flutuações da resposta terapêutica, incluindo episódios de acinesia, deterioração de final da dose e efeito "on-off". Estes podem ser eliminados ou tornam-se suportáveis, com ajuste de dose e administração de doses individuais menores, mais frequentemente. Posteriormente, pode-se tentar aumentar a dose novamente, para intensificar o efeito terapêutico. O uso de **Prolopa**<sup>®</sup> pode ocasionar sonolência e pode estar associado muito raramente a sonolência excessiva durante o dia e episódios de sono de início repentino.

**Distúrbios cardíacos**: arritmias cardíacas podem ocorrer ocasionalmente.

**Distúrbios vasculares**: hipotensão ortostática pode ocorrer ocasionalmente. Distúrbios ortostáticos, em geral, melhoram com redução da dose de **Prolopa**<sup>®</sup>.

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

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

**Investigações**: aumento transitório de transaminases e fosfatase alcalina pode ocorrer. Aumento de glutamiltontransferase foi relatado.

Elevação dos níveis sanguíneos de uréia pode ser observada com o uso de **Prolopa**<sup>®</sup>.

Pode ocorrer alteração da cor da urina, passando, em geral, a avermelhada, e tornando-se mais escura, se guardada.

### 11. 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. Superdose pode levar à: efeitos adversos cardiovasculares (p.e. arritmia cardíaca), distúrbios psiquiátricos (p.e. confusão e insônia), efeitos gastrointestinais (p.e. náusea e vômitos) e movimentos involuntários anormais. Caso um paciente ingira uma superdose de **Prolopa**<sup>®</sup> 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 (p.e. antiarrítmicos) ou efeitos no sistema nervoso central (p.e. estimulantes respiratórios e neurolepticos). Além disso, para formulações de liberação controlada uma maior absorção deve ser evitada utilizando método apropriado.

### 12. ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C).

MS-1.0100.0064

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288

**Prolopa**<sup>®</sup> comprimidos birranhurados e comprimidos dispersíveis  
Fabricado por:  
**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**  
Estr. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22710-104 - Rio de Janeiro - RJ  
CNPJ: 33.009.945/0023-39

Indústria Brasileira

#### **Prolopa**<sup>®</sup> HBS

Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd. - Basileia - Suíça  
Importado e distribuído no Brasil por:  
**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**  
Estr. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22710-104 - Rio de Janeiro - RJ  
CNPJ: 33.009.945/0023-39

Indústria Brasileira

**Serviço Gratuito de Informações** – ☎ 0800 7720 289  
[www.roche.com.br](http://www.roche.com.br)

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.  
CDS 5.0

1011 0939 BR01

Código 128

0939

POSIÇÃO PARA CÓDIGO 128  
(apenas para orientação)  
REMOVER FIGURA E APLICAR  
AQUI O FILME MASTER