ocupação dos receptores D2 e assumindo-se que um nível de ocupação dos receptores D2 de 60 a 80% é o mais apropriado para obter-se resposta terapêutica e limitar os sintomas extrapiramidais.

Devido à grande variabilidade interindividual na farmacocinética do haloperidol e à relação entre concentração e efeito, recomenda-se ajustar a dose individual de haloperidol com base na resposta do paciente, levando-se em conta dados que sugerem um período de até 5 dias para se alcançar metade da resposta terapêutica máxima.

005680
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

Efeitos cardiovasculares

O risco de prolongamento do intervalo QTc aumenta com a dose de haloperidol e com as concentrações plasmáticas de haloperidol.

Dados pré-clínicos de segurança: Dados pré-clínicos baseados nos estudos convencionais de toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, carcinogenicidade não revelam riscos para humanos. O haloperidol mostrou diminuir a fertilidade em roedores, limitada teratogenicidade assim como efeitos embriotóxicos. O haloperidol tem demonstrado bloquear os canais cardíacos de hERG em muitos estudos "in vitro" publicados. Em um número de estudos "in vivo" a administração IV do haloperidol em alguns modelos animais causou prolongamento significativo do intervalo QT_c nas doses de cerca de 0,3 mg/kg, fornecendo $C_{máx}$ 4 a 8 vezes maior do que a concentração plasmática terapêutica máxima de 17 ng/mL em estudos clínicos. Essas doses intravenosas que prolongam o intervalo QT_c não causaram arritmias. Em alguns estudos em animais, doses intravenosas mais altas de haloperidol, de 1 mg/kg ou maiores, causaram prolongamento do intervalo QT_c e/ou arritmia ventricular com $C_{máx}$ plasmática de 22 a 81 vezes maior do que a concentração plasmática terapêutica máxima em estudos clínicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Estados comatosos, depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) devido a bebidas alcoólicas ou outras drogas depressoras, Doença de Parkinson, hipersensibilidade ao haloperidol ou aos outros excipientes da fórmula, Demência com corpos de Lewy, Paralisia supranuclear progressiva.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Mortalidade

Raros casos de morte súbita têm sido reportados em pacientes psiquiátricos que recebem medicamentos antipsicóticos, incluindo haloperidol (vide "Reações Adversas").

Pacientes idosos com demência relacionada à psicose tratados com medicamentos antipsicóticos possuem risco de morte aumentado. Análise dos 17 estudos clínicos controlados com placebo (duração modal de 10 semanas), mostrou que grande parte dos pacientes que tomam antipsicóticos atípicos apresentou risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior do que o grupo de pacientes tratados com placebo. Durante o período de 10 semanas de estudo controlado, a taxa de morte dos pacientes tratados com o medicamento foi de cerca de 4,5%, comparada com a taxa de cerca de 2,6% no grupo do placebo. Embora as causas das mortes tenham sido variadas, a maioria das mortes parece ter sido por razões cardiovasculares (como por exemplo, insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecção (pneumonia). Estudos observacionais sugerem que de maneira similar aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com antipsicóticos convencionais pode aumentar a

mortalidade. Ainda não foi elucidada a extensão em que os achados do aumento da mortalidade em estudos observacionais podem ser atribuídos ao medicamento antipsicótico em oposição a algumas características do paciente.

Fls 005681
Proc. Nº039/2024
Ass

Efeitos cardiovasculares

Relatos muito raros de prolongamento do intervalo QTc e/ou arritmias ventriculares em adição aos raros casos de morte súbita têm sido relatados com haloperidol (ver item 9."Reações Adversas"). Eles parecem ocorrer com maior frequência em altas doses, em pacientes predispostos ou com intervalo QTc que excede 500 ms.

Como um prolongamento do intervalo QTc tem sido observado durante o tratamento com haloperidol, recomenda-se cautela em pacientes com condições de intervalo QTc prolongado (Síndrome do QT longo, hipopotassemia, hipomagnesemia, desequilíbrio eletrolítico, fármacos que sabidamente prolongam o intervalo QTc, doenças cardiovasculares, ou histórico familiar de prolongamento do intervalo QTc), principalmente quando haloperidol é administrado parenteralmente (ver item . "6.Interações Medicamentosas"). O risco de prolongamento do intervalo QTc e/ou arritmia ventricular pode ser aumentado em casos de doses mais elevadas (ver itens "9. Reações Adversas" e "10.Superdose"), ou com o uso parenteral, particularmente na administração intravenosa. Monitoramento contínuo do eletrocardiograma deve ser feito para prolongamento do intervalo QTc e arritmias cardíacas sérias, se **Halo®** for administrado por via endovenosa.

Halo® injetável é recomendado apenas para administração intramuscular (IM).

Taquicardia e hipotensão (incluindo hipotensão ortostática) também têm sido relatadas em pacientes ocasionais (ver item "9.Reações Adversas").

Eventos cerebrovasculares

Em estudos clínicos randomizados, controlados com placebo em população com demência, houve um aumento de aproximadamente 3 vezes no risco de eventos adversos cerebrovasculares com algum antipsicótico atípico. Em estudos observacionais comparando a taxa de derrame em pacientes idosos expostos a qualquer antipsicótico com a taxa de derrame em pacientes não expostos a este tipo de medicamentos, observou-se aumento na taxa de derrame nos pacientes expostos. Este aumento pode ser maior com todas as butirofenonas, incluindo o haloperidol. O mecanismo para este aumento do risco é desconhecido. Um aumento do risco não pode ser excluído para outras populações de pacientes. **Halo®** deve ser usado com precaução em pacientes com fatores de risco para derrame.

Síndrome neuroléptica maligna

Como outros medicamentos antipsicóticos, haloperidol tem sido relacionado com síndrome neuroléptica maligna, resposta idiossincrática rara caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, instabilidade autonômica, alteração da consciência e aumento dos níveis séricos de creatinofosfoquinase. Hipertermia é geralmente um sinal precoce desta síndrome. O tratamento antipsicótico deve ser descontinuado imediatamente e terapia de suporte adequada e cuidadoso monitoramento devem ser instituídos.

Discinesia Tardia

Como em todos os medicamentos antipsicóticos, discinesia tardia pode aparecer em alguns pacientes em uso prolongado ou após a descontinuação. Esta síndrome é principalmente caracterizada por movimentos involuntários rítmicos da língua, face, boca ou maxilares. As manifestações podem ser permanentes em alguns pacientes. A síndrome pode ser mascarada quando o tratamento é reinstituído, quando há aumento na dose ou quando há a troca para outro medicamento antipsicótico. O tratamento deve ser descontinuado assim que possível.

005682
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

Sintomas extrapiramidais

É comum de todos os agentes antipsicóticos, a ocorrência de sintomas extrapiramidais, tais como, tremor, rigidez, hipersalivação, bradicinesia, acatisia e distonia aguda.

Medicamentos antiparkinsonianos do tipo anticolinérgicos podem ser prescritos se necessário, mas não devem ser prescritos rotineiramente como medida preventiva. Se a administração concomitante de medicamentos antiparkinsonianos é requerida, esta deve ser mantida após a interrupção do tratamento com **Halo®**, se sua excreção for mais rápida do que a de haloperidol a fim de evitar o desenvolvimento ou piora dos sintomas extrapiramidais. Um possível aumento da pressão intraocular deve ser considerado quando medicamentos anticolinérgicos, incluindo agentes antiparkinsonianos, são administrados concomitantemente com **Halo®**.

Convulsões

Foi relatado que haloperidol pode provocar convulsões. Ele deve ser usado com cuidado em situações predispondo a convulsões (abstinência alcoólica e doença cerebral) e em pacientes epilépticos.

Problemas hepatobiliares

Como haloperidol é extensamente metabolizado pelo fígado, recomenda-se ajuste de dose e cautela em pacientes com insuficiência hepática. Casos isolados de anormalidades na função hepática ou hepatite, mais frequentemente colestática, foram relatados (ver item "9.Reações Adversas").

Problemas com sistema endócrino

A tiroxina pode facilitar a toxicidade do haloperidol. A terapia antipsicótica em pacientes com hipertiroidismo deve ser administrada apenas com cautela e precisa sempre ser acompanhada por terapia para manter o estado eutireoidiano.

Efeitos hormonais dos medicamentos antipsicóticos incluem: hiperprolactinemia, que pode causar galactorreia, ginecomastia, oligomenorreia ou amenorreia. Casos muito raros de hipoglicemia e síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético foram relatados (ver item "9. Reações Adversas").

Tromboembolismo venoso

Casos de tromboembolismo venoso (TEV) foram relatados com medicamentos antipsicóticos. Já que pacientes tratados com antipsicóticos frequentemente apresentam fatores de risco adquiridos para TEV, todos os possíveis fatores de risco para TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com **Halo®** e medidas preventivas devem ser tomadas.

005683
Fls
Proc. N 039/2024
Ass

Resposta ao tratamento e retirada

Na esquizofrenia, a resposta ao tratamento com medicamentos antipsicóticos pode não ser imediata. Se o tratamento é interrompido, o reaparecimento dos sintomas relacionados com a condição subjacente pode não ser aparente por várias semanas ou meses. Houve relatos muito raros de sintomas de abstinência aguda (incluindo náusea, vômito e insônia) após interrupção abrupta de altas doses de antipsicóticos. A interrupção gradual é aconselhável como medida de precaução.

Pacientes com depressão

Como para todos os agentes antipsicóticos. **Halo®** não deve ser usado isoladamente em casos em que a depressão é predominante. Ele deve ser combinado com antidepressivos para tratar aquelas condições onde a depressão e a psicose coexistem (vide "Interações Medicamentosas").

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Halo® pode reduzir a capacidade de atenção, principalmente no início do tratamento e com doses maiores, redução essa que pode ser potencializada pela ingestão de bebidas alcoólicas. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez (Categoria C) e Lactação

Gravidez

Recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos (incluindo haloperidol) durante o terceiro trimestre de gravidez correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ou de retirada, que podem variar em gravidade após o parto. Estes sintomas em recém-nascidos podem incluir agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou transtornos alimentares.

Em estudos populacionais amplos, nenhum aumento significativo nas anormalidades fetais foi associado com o uso de haloperidol. Foram descritos casos isolados de malformação congênita após exposição fetal ao haloperidol, a maioria associados a outros medicamentos. Estudos em animais demonstraram efeito teratogênico do haloperidol (vide "Dados pré-clínicos de segurança"). **Halo®** poderá ser usado durante a gravidez, quando os benefícios forem claramente superiores aos potenciais riscos fetais.

Lactação

O haloperidol é excretado no leite materno. Pequenas quantidades de haloperidol foram detectadas no plasma e na urina de recém-nascidos amamentados por mães tratadas com haloperidol. Se a administração de haloperidol é considerada essencial, os benefícios da amamentação devem ser balanceados com os riscos potenciais.

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Como os pacientes idosos são sensíveis aos efeitos de haloperidol, recomenda-se prudência na posologia a fim de se evitar efeitos secundários extrapiramidais e possíveis alterações do apetite e do sono.

Sintomas extrapiramidais têm sido observados em lactentes de mulheres tratadas com haloperidol.

Como **Halo®** é metabolizado no fígado, sua utilização em pacientes com doença hepática deve ser feita com cuidado.

A administração deve também ser cautelosa em pacientes com distúrbios cardiovasculares graves.

005684
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

Halo® comprimidos contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos cardiovasculares

Como com outros medicamentos antipsicóticos, deve-se ter cautela quando **Halo®** é usado em combinação com medicamentos que prolonguem o intervalo QTc (vide "Advertências e Precauções – Efeitos Cardiovasculares"), por exemplo:

- Antiarrítmicos classe IA (por exemplo, disopiramida, quinidina).
- Antiarrítmicos classe III (por exemplo, amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol).
- Certos antidepressivos (por exemplo, citalopram, escitalopram).
- Certos antibióticos (por exemplo, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino).
- Certos antifúngicos (por exemplo, pentamidina).
- Determinados antimaláricos (por exemplo, halofantrina).
- Certos medicamentos gastrointestinais (por exemplo, dolasetrona).
- Certos medicamentos usados no câncer (por exemplo, toremifeno, vandetanibe).
- Outros medicamentos (por exemplo, bepridil, metadona).

Esta lista não é completa.

Recomenda-se que o uso concomitante de outras drogas antipsicóticas seja evitado.

Recomenda-se cautela quando **Halo®** é utilizado em combinação com medicamentos que sabidamente causam desequilíbrio eletrolítico (vide "Advertências e Precauções - Efeitos Cardiovasculares").

Drogas que podem aumentar as concentrações plasmáticas de haloperidol

O haloperidol é metabolizado por muitas vias (Vide "Características Farmacológicas – Metabolismo). As principais vias são a glicuronidação e a redução de cetonas. O sistema enzimático do citocromo P450 também está envolvido, particularmente o CYP3A4 e, em menor grau, o CYP2D6. A inibição destas rotas do metabolismo por outras drogas ou a diminuição da atividade enzimática da CYP2D6 pode resultar em um aumento das concentrações de haloperidol. O efeito da inibição do CYP3A4 e da diminuição da atividade da enzima CYP2D6 pode ser aditivo (vide "Características Farmacológicas – Metabolismo"). Com base em informações limitadas e por vezes contraditórias, o aumento médio das concentrações plasmáticas de haloperidol quando um inibidor do CYP3A4 e/ou CYP2D6 foi coadministrado geralmente

variou entre 20 e 40%, embora em alguns casos tenham sido relatados aumentos médios de até 100%. Exemplos de medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de haloperidol (com base na experiência clínica ou mecanismo de interação medicamentosa) incluem:

• Inibidores do CYP3A4 - alprazolam; itraconazol, cetoconazol e alguns outros azóis; nefazodona; certos antivirais.

• Inibidores da CYP2D6 - clorpromazina; prometazina; quinidina; paroxetina, sertralina, venlafaxina e alguns outros antidepressivos.

• Inibidores combinados de CYP3A4 e CYP2D6 - fluoxetina, fluvoxamina; ritonavir.

• Mecanismo incerto - buspirona.

Fls 5685
Proc. Nº 039/2024
Ass

Esta lista não é completa.

O aumento das concentrações plasmáticas de haloperidol pode resultar em maior risco de eventos adversos, incluindo prolongamento do intervalo QTc (vide "Advertências e Precauções – Efeitos cardiovasculares"). O aumento do QTc foi observado quando o haloperidol foi dado em associação com os inibidores metabólicos do cetoconazol (400 mg/dia) e paroxetina (20 mg/dia).

Recomenda-se que os pacientes que tomam haloperidol concomitantemente com esses medicamentos sejam monitorizados quanto a sinais ou sintomas de efeitos farmacológicos aumentados ou prolongados do haloperidol e que a dose de **Halo®** seja diminuída conforme necessário.

O valproato de sódio, uma droga conhecida por inibir a glicuronidação, não afeta as concentrações plasmáticas de haloperidol.

Drogas que podem diminuir as concentrações plasmáticas de haloperidol

A coadministração de haloperidol com potentes indutores enzimáticos do CYP3A4 pode diminuir gradativamente as concentrações plasmáticas de haloperidol a tal ponto que a eficácia pode ser reduzida.

Exemplos (baseados na experiência clínica ou mecanismo de interação medicamentosa) incluem:

• Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, Erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Esta lista não é completa.

A indução enzimática pode ser observada após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente observada em cerca de 2 semanas e pode então ser mantida durante o mesmo período de tempo após a cessação da terapêutica com o medicamento. Portanto, durante o tratamento combinado com indutores do CYP3A4, recomenda-se que os pacientes sejam monitorizados e que se aumente a dose de **Halo®**, conforme necessário. Após a retirada do indutor do CYP3A4, a concentração de haloperidol pode aumentar gradativamente e, portanto, pode ser necessário reduzir a dose de **Halo®**.

Efeito do haloperidol em outros medicamentos

Como é o caso para todos os medicamentos antipsicóticos, haloperidol pode aumentar a depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) causada por outros depressores do SNC, como bebidas alcoólicas, hipnóticos, sedativos e analgésicos potentes. Um aumento dos efeitos do SNC foi relatado quando é associado à metildopa.

O haloperidol pode antagonizar a ação da adrenalina e outros agentes simpatomiméticos e reverter os efeitos hipotensores dos agentes bloqueadores adrenérgicos, tais como a guanetidina.

O haloperidol pode prejudicar o efeito antiparkinsoniano da levodopa e outros medicamentos agonistas dopaminérgicos.

O haloperidol é um inibidor da CYP2D6. Ele inibe o metabolismo de antidepressivos tricíclicos, aumentando os níveis plasmáticos destes medicamentos.

Outras formas de interação

Em raros casos os seguintes sintomas foram relatados durante uso concomitante de lítio e haloperidol: encefalopatia, sintomas extrapiramidais, discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna, distúrbios do tronco cerebral, síndrome cerebral aguda e coma. Muitos destes sintomas foram reversíveis.

De qualquer forma, recomenda-se que naqueles pacientes que estejam sendo tratados concomitantemente com lítio e **Halo®**, o tratamento seja interrompido imediatamente no caso de ocorrência de tais sintomas.

Antagonismo ao efeito anticoagulante da fenindiona foi relatado.

005686
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Comprimidos: Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Solução Oral (Gotas): Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz.

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Solução Injetável: Conservar em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C). Proteger da luz.

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua 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.

Aspecto Físico

Halo® está disponível na forma de comprimidos, solução injetável e solução oral:

Halo® 1 mg: Comprimidos circulares brancos.

Halo® 5 mg: Comprimido circulares azuis.

Halo® solução injetável límpida, incolor a levemente amarelada essencialmente livre de partículas visíveis.

Halo® solução oral é uma solução límpida e incolor isenta de partículas estranhas.

005687
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

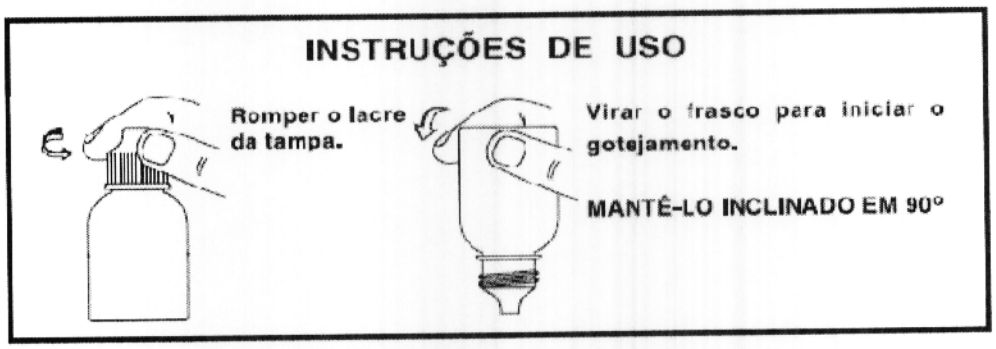
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

As doses sugeridas a seguir são doses médias e devem ser adequadas de acordo com a resposta do paciente. Frequentemente, isto implica em titulação da dose para cima na fase aguda e redução gradual na fase de manutenção, a fim de determinar a dose mínima eficaz. Doses maiores devem ser administradas apenas em pacientes que não respondem bem às doses menores.

Solução Oral

Halo® solução oral pode ser misturado com água para facilitar a administração da dose, mas não deve ser misturado com qualquer outro líquido. A solução diluída deve ser tomada imediatamente.



Posologia

Halo® injetável é recomendado apenas para administração intramuscular (IM).

Os estudos clínicos preconizam as seguintes doses:

- Administração oral

Adultos

Dose inicial de 0,5 a 2 mg, 2 a 3 vezes ao dia, podendo ser aumentada progressivamente em função da resposta terapêutica e da tolerabilidade.

Dose de manutenção, entre 1 e 15 mg ao dia, deve, contudo, ser reduzida até o nível mais baixo de efetividade.

Pacientes idosos geralmente requerem doses menores.

Pacientes gravemente perturbados ou inadequadamente controlados podem requerer, às vezes, posologia mais elevada. Em alguns casos a resposta ótima pode exigir dose diária acima de 100 mg, principalmente em pacientes de alta resistência. Entretanto, não está demonstrada a segurança de tais doses em administração prolongada.

005688
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

Crianças

0,1 mg (1 gota) /3 kg de peso, duas vezes ao dia por via oral, podendo ser ajustada, se necessário.

Se o paciente perder uma dose, ele deve tomar a próxima dose e continuar o tratamento normalmente.

A segurança e eficácia das formulações orais de haloperidol em crianças abaixo de 6 anos não foram estabelecidas

- Administração Parenteral

Indicada nos estados agudos de agitação psicomotora ou quando a via oral é impraticável. Injetar de 2,5 a 5 mg por via intramuscular. Repetir após cada hora, se necessário, embora intervalos de 4 a 8 horas sejam satisfatórios. Tão logo seja possível, esta via será substituída pela via oral.

Populações especiais

Insuficiência renal

A influência do comprometimento renal na farmacocinética do haloperidol não foi avaliada. Não é recomendado ajuste posológico, mas recomenda-se precaução ao tratar pacientes com insuficiência renal (ver "Propriedades Farmacocinéticas - Populações especiais: Insuficiência renal").

Insuficiência hepática - formulações orais de haloperidol

A influência do comprometimento hepático na farmacocinética do haloperidol não foi avaliada. Como o haloperidol é extensamente metabolizado no fígado, recomenda-se reduzir pela metade a dose inicial e ajustar a dose com incrementos menores e a intervalos maiores do que em pacientes sem insuficiência hepática (vide "Advertências e precauções - Problemas hepatobiliares" e "Propriedades Farmacocinéticas - Populações especiais: Insuficiência hepática").

Retirada do tratamento

A retirada gradual do haloperidol é aconselhável (vide "Advertências e Precauções - Resposta ao tratamento e retirada").

Dose perdida - formulações orais de haloperidol

Se os pacientes esquecerem de tomar uma dose, recomenda-se que tomem a dose seguinte como habitualmente. Eles não devem tomar uma dose dupla.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nesta seção, as reações adversas são apresentadas. As reações adversas são eventos adversos considerados razoavelmente associados ao uso de haloperidol (ou decanoato de haloperidol), com base na avaliação abrangente das informações disponíveis de eventos adversos. Uma relação causal com o haloperidol (ou decanoato de haloperidol) não pode ser

estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas dos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas dos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

Dados de estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo – reações adversas relatadas com incidência ≥ 1 %.

A segurança de **haloperidol** (2-20 mg/dia) foi avaliada em 566 indivíduos (dos quais 284 foram tratados com **haloperidol**, 282 receberam placebo) que participaram de 3 estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo, dois para o tratamento de esquizofrenia e o terceiro no tratamento do distúrbio bipolar.

As reações adversas relatadas por ≥ 1% dos indivíduos tratados com **haloperidol** nestes estudos estão na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas relatadas por ≥1% dos indivíduos tratados com **haloperidol** em três estudos duplo-cegos, paralelos, controlados por placebo, com **haloperidol**

Sistemas/ Classes de órgãos **Reações adversas**	**haloperidol** **(n=284)** **%**	**Placebo** **(n=282)** **%**
Distúrbios do sistema nervoso central		
Distúrbios extrapiramidais	34,2	8,5
Hipercinesia	10,2	2,5
Tremor	8,1	3,6
Hipertonia	7,4	0,7
Distonia	6,3	0,4
Sonolência	5,3	1,1
Bradicinesia	4,2	0,4
Distúrbios oftalmológicos		
Distúrbios visuais	1,8	0,4
Distúrbios gastrintestinais		
Constipação	4,2	1,8
Boca seca	1,8	0,4
Hipersecreção salivar	1,2	0,7

Fls 5689
Proc. Nº 039/2024
Ass

Dados de estudos controlados com comparador ativo – Reações Adversas relatadas com incidência ≥ 1%.

Dezesseis estudos duplo-cegos controlados com comparador ativo foram selecionados para determinar a incidência das reações adversas. Nestes 16 estudos, 1295 indivíduos foram tratados com 1-45 mg/dia de **haloperidol** para o tratamento da

esquizofrenia. As reações adversas relatadas por ≥1% dos indivíduos tratados com **haloperidol**, observadas nos estudos clínicos controlados com comparador ativo estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos indivíduos tratados com **haloperidol** nos 16 estudos duplo-cegos controlados com comparador ativo, de **haloperidol**

Sistemas /Classes de órgãos **Reações adversas**	**haloperidol** **(n=1295)** **%**
Distúrbios do sistema nervoso	
Tontura	4,8
Acatisia	2,9
Discinesia	2,5
Hipocinesia	2,2
Discinesia tardia	1,62
Distúrbios oftalmológicos	
Crise oculógira	1,24
Distúrbios vasculares	
Hipotensão ortostática	6,6
Hipotensão	1,47
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	
Disfunção erétil	1,0
Investigações	
Aumento de peso	7,8

Fls 005690
Proc. Nº039/2024
Ass

Dados de estudos controlados por placebo e com comparador ativo – Reações Adversas relatadas com incidência <1%.

Reações adversas adicionais que ocorreram em < 1% dos indivíduos tratados com **haloperidol** em qualquer um dos conjuntos de dados clínicos anteriormente mencionados estão listados na Tabela 3.

Tabela 3. Reações adversas relatadas por < 1% dos indivíduos tratados com **haloperidol** no estudo clínico controlado com placebo ou comparador

Distúrbios endócrinos
Hiperprolactinemia
Distúrbios psiquiátricos
Diminuição da libido

Perda da libido

Inquietação

Distúrbios do sistema nervoso

Disfunções motoras

Contração muscular involuntária

Síndrome neuroléptica maligna

Nistagmo

Parkinsonismo

Sedação

Distúrbios oftalmológicos

Visão embaçada

Distúrbios cardíacos

Taquicardia

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Trismo

Torcicolo

Rigidez muscular

Espasmo muscular

Rigidez musculoesquelética

Contração muscular

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas

Amenorreia

Desconforto nas mamas

Dor nas mamas

Galactorreia

Dismenorreia

Disfunção sexual

Distúrbios menstruais

Menorragia

Distúrbios gerais e condições no local da aplicação

Distúrbios da marcha

005691
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

Reações adversas identificadas em ensaios clínicos com decanoato de haloperidol

As reações adversas relacionadas à molécula ativa que foram identificadas em ensaios clínicos com decanoato de haloperidol (formulação de depósito de ação prolongada) estão listadas na Tabela 4.

Tabela 4. Reações Adversas Identificadas em Ensaios Clínicos com Decanoato de Haloperidol (Formulação de Depósito de Longa Duração)

0105692
Proc. Nº039/2024
Ass

Distúrbios do sistema nervoso

Acinesia, rigidez da roda dentada, fácies mascarada

Dados pós-comercialização

Eventos adversos inicialmente identificados como reações adversas durante a experiência pós-comercialização com haloperidol estão apresentados a seguir, por frequência da categoria estimada a partir de taxas de relatos espontâneos. A revisão pós-comercialização foi baseada na revisão de todos os casos que foram relatados com o uso de haloperidol (em ambos haloperidol e decanoato de haloperidol).

Reação muito rara (< 1/10.000), incluindo casos isolados:

- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia.
- Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, hipersensibilidade.
- Distúrbios endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético.
- Distúrbios do metabolismo e nutricionais: hipoglicemia.
- Distúrbios psiquiátricos: transtorno psicótico, agitação, estado confusional, depressão, insônia.
- Distúrbios do sistema nervoso: convulsão, cefaleia.
- Distúrbios cardíacos: Torsades de Pointes, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, extrassístole.
- Distúrbios do mediastino, respiratório e torácico: broncoespasmo, laringoespasmo, edema de laringe, dispneia.
- Distúrbios gastrintestinais: vômito, náusea.
- Distúrbios hepatobiliares: insuficiência hepática aguda, hepatite, colestase, icterícia, anormalidade no teste da função hepática.
- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: angioedema, vasculite leucocitoclástica, dermatite esfoliativa, urticária, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea, prurido, hiperidrose.
- Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: rabdomiólise.
- Distúrbios renais e urinários: retenção urinária.
- Gravidez, puerpério e condições perinatais: síndrome neonatal de retirada do medicamento.
- Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: priapismo, ginecomastia.
- Distúrbios gerais e condições no local de aplicação: morte súbita, edema de face, edema, hipotermia. hipertermia.
- Investigações: prolongamento do intervalo QT, perda de peso.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Os sintomas de superdose de haloperidol constituem uma exacerbação dos efeitos farmacológicos e reações adversas já referidas, predominando as reações graves do tipo extrapiramidal, hipotensão e sedação. A reação extrapiramidal é manifestada por rigidez muscular e por tremor generalizado ou localizado. Pode ocorrer hipertensão, em vez de hipotensão.

Em casos extremos, o paciente pode apresentar-se comatoso, com depressão respiratória e hipotensão, às vezes grave o suficiente para determinar um estado de choque. O risco de arritmias ventriculares possivelmente associadas a um prolongamento do intervalo QTc devem ser consideradas.

Tratamento

Não existem antídotos específicos. O tratamento é de suporte. A eficácia de carvão ativado em caso de superdose com haloperidol oral não foi estabelecida. A diálise não é recomendada no tratamento da sobredosagem porque remove apenas quantidades muito pequenas de haloperidol (vide "Propriedades Farmacocinéticas - Populações especiais: Insuficiência renal").

Para pacientes comatosos, as vias aéreas devem ser restabelecidas através do uso de uma via orofaríngea ou tubo endotraqueal. A depressão respiratória pode necessitar de respiração artificial.

ECG e sinais vitais devem ser monitorizados até que estejam normais. Arritmias cardíacas graves deverão ser tratadas com medidas antiarrítmicas adequadas.

Hipotensão e colapso circulatório devem ser controlados com infusão de soro, plasma ou albumina concentrada e agentes vasopressores, como dopamina ou noradrenalina (norepinefrina). Não utilizar adrenalina (epinefrina), porque pode causar hipotensão grave quando usada com haloperidol.

Em casos de reações extrapiramidais importantes, administrar medicação antiparkinsoniana por via parenteral.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

005693
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

III- DIZERES LEGAIS

MS nº 1.0298.0020

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

Solução injetável

Registrado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo-SP

CNPJ nº 44.734.671/0008-28 - Indústria Brasileira

Comprimidos

Registrado e Fabricado por:

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente.

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Fls 005694
Proc. Nº 039/2024
Ass

Solução

Registrado e fabricado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 23/02/2024

RM_0020_07

CRISTÁLIA
Sempre um passo a frente...

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera abula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data doExpediente**	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data de Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
10/05/2024	----	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	-------	------	-------	3. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS 9.REAÇÃO ADVERSA	VPS	Solução injetável 05/mg/mL

Fls 0056951
Proc. Nº 039/2024
Ass

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera abula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data doExpediente**	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data de Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
23/11/2023	1309016/23-2	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	-------	------	-------	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução oral de 2 mg/mL
01/11/2023	1199686239	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					III- DIZERES LEGAIS	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução oral de 2 mg/mL

Fls 005696
Proc. Nº 039/2024
Ass

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera abula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data doExpediente**	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data de Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
18/09/2023	0988632/23-3	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARM ACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRE CAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAM ENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução oral de 2 mg/mL
30/03/2021	1216764/21-9	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	9. Reações adversas (Vigimed)	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
14/08/2019	1981433/19-0	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	1. INDICAÇÕES (exclusão de indicação terapêutica)	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL

OAS 5697
Proc. Nº 039/2024
Ass

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera abula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data doExpediente	Número Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/08/2018	0764471/18-0	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	Correção da descrição do excipiente conforme DCB – ácido láctico	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
11/06/2018	0464725/18-4	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	Dizeres Legais 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10 Superdose	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
12/12/2017	2279228/17-7	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	------	------	------	-----	Reações adversas Adequação à Bula Padrão de Haldol (Janssen), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 14/07/2017.	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
							Advertências e precauções Adequação à Bula Padrão de Haldol (Janssen), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 24/05/2017.	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL

Fls 005698
Proc. Nº 039/2024

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera abula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data doExpediente**	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data de Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
03/01/2017	------	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	I- Identificação do medicamento	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
04/07/2016	2024541/16-6	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	------	------	------	-----	I- Identificação do medicamento	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
30/03/2016	1429851/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	Complementação dos itens: **4.** O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? **5.** ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? **9.** O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? **7.**CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL

Fls 0056699
Proc. Nº 039/2024
Ass

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera abula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data doExpediente**	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data de Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
17/02/2016	1275060/16-3	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	Complementação dos itens QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
11/02/2016	1254920/16-7	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
27/10/2015	0944442/15-4	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL
14/01/2015	0033022/15-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Haldol (Janssen), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 30/06/2014.	VPS	Comprimidos de 1 mg e 5 mg Solução de 2 mg/mL Solução Injetável de 5 mg/mL

0057700
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

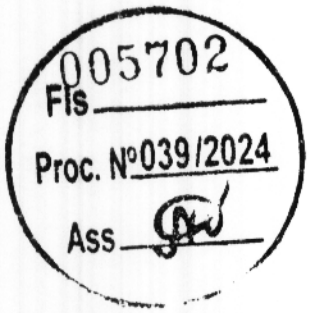
Detalhe do Produto: LAMOTRIGINA

Nome do Produto	LAMOTRIGINA	**Complemento da Marca**		**Número do Processo**	25351.710190/2011-16
Número da Regularização	156490009	**Data da Regularização**	13/06/2016	**Vencimento da Regularização**	06/2026
Empresa Detentora da Regularização	UNICHEM FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA	**CNPJ**	05.399.786/0001-85	**AFE**	1.05.649-4
Princípio Ativo	LAMOTRIGINA			**Categoria Regulatória**	Genérico
Medicamento de referência	LAMICTAL				
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			**ATC**	
Tipo de Priorização	Ordinária	**Parecer Público**	-	**Processo(s) Clone**	Acesse aqui
Bulário Eletrônico	Acesse aqui	**Rotulagem**			

005701
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

Medidas de fiscalização vigentes ?

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 Ativo	1564900090018	COMPRIMIDO SIMPLES	13/06/2016	54 meses
2	50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 Ativo	1564900090026	COMPRIMIDO SIMPLES	13/06/2016	48 meses
3	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 Ativo	1564900090034	COMPRIMIDO SIMPLES	13/06/2016	54 meses


005702
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

hipolabor

Fls 005703
Proc. Nº 039/2024
Ass

valproato de sódio

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Xarope

50 mg/mL

hipolabor

valproato de sódio
Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
valproato de sódio

005704
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

FORMA FARMACÊUTICA:
Xarope

APRESENTAÇÕES:
50mg/mL - Caixa com 50 frascos plástico âmbar contendo 100mL + 50 copos dosadores

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS • USO ORAL

COMPOSIÇÃO:
Cada 1mL de xarope contém:
valproato de sódio*.....57,6 mg
*equivalente a 50mg de ácido valproico
Veículo q.s.p .....1 mL
(sacarose, sorbitol 70%, glicerol, vanilina, metilparabeno, propilparabeno, vermelho ponceau, essência de morango, água purificada)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Epilepsia: O valproato de sódio é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.
O valproato de sódio também é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência.
Ausência simples é definida como breve obscurecimento sensorial ou perda de consciência, acompanhada de um certo número de descargas epilépticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

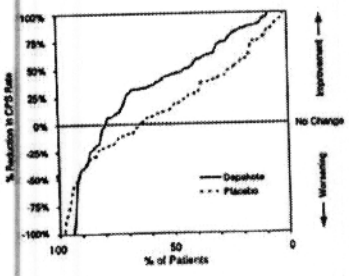
2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os estudos descritos neste item foram conduzidos com divalproato de sódio oral.
Epilepsia
Crises Parciais Complexas (CPC)
A eficácia do divalproato de sódio na redução da incidência de crises parciais complexas (CPC) que ocorrem de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises foi estabelecida em dois ensaios controlados usando divalproato de sódio comprimidos revestidos.
Em um estudo multiclínico, placebo-controlado, empregado como terapia adjuvante, 144 pacientes que continuaram a apresentar oito ou mais CPCs durante oito semanas, por um período de oito semanas de monoterapia com doses de fenitoína ou carbamazepina suficientes para assegurar as concentrações plasmáticas no "intervalo terapêutico", foram randomizados para receber, em adição às suas medicações antiepiléticas originais, divalproato de sódio ou placebo.
Pacientes foram escolhidos ao acaso para prosseguir os estudos por um total de 16 semanas. A Tabela 1 descreve os achados.

Tabela 1
Estudo de Terapia Adjuvante
Incidência Média de CPC por 8 semanas

Tratamento de ADD-ON	Número de pacientes	Incidência no início	Incidência Experimento
Divalproato de sódio	75	16,0	8,9*
Placebo	69	14,5	11,5

*redução estatisticamente significativa no início maior para divalproato de sódio do que em placebo no nível $p \leq 0,05$

A Figura 1 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução das taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y no estudo de tratamento adjuvante.
Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento efetivo é deslocada para a esquerda da curva do placebo. O resultado demonstrou que a proporção de pacientes que atingiram um determinado nível de melhoria com divalproato de sódio foi consistentemente maior do que os pacientes que usaram placebo. Por exemplo, 45% dos pacientes tratados com divalproato de sódio tiveram uma redução na taxa de CPCs maior ou igual a 50%, comparado a 23% de melhoria para os pacientes que usaram placebo.



005705
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

Figura 1

O segundo estudo avaliou a capacidade do divalproato de sódio em reduzir a incidência de CPCs como monoterapia antiepilética. O estudo comparou a incidência de CPCs entre os pacientes randomizados para receber altas ou baixas doses de tratamento. Os pacientes foram selecionados para participarem dos estudos somente se:

1) apresentaram duas ou mais CPCs por quarto semanas, durante um período de oito a doze semanas de monoterapia com doses adequadas de antiepiléticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona); e

2) pacientes que passaram por uma transição de duas semanas bem sucedida para divalproato de sódio.

Os pacientes foram então submetidos à ingestão das doses determinadas, com diminuição gradual da medicação antiepilética concomitante, por um período de 22 semanas. Porém, menos de 50% dos pacientes finalizaram os estudos. Nos pacientes convertidos à monoterapia com divalproato de sódio, a média total das concentrações de valproato durante a monoterapia foram de 71 e 123 mcg/mL para a dose baixa e dose alta, respectivamente. A Tabela 2 apresenta os achados para todos os pacientes randomizados que passaram por pelo menos uma avaliação pós-randomização.

Tabela 2
Estudo Monoterápico
Incidência Média de CPC por 8 semanas

Tratamento	Número de pacientes	Incidência no início	Incidência na Fase de Randomização
Dose alta de divalproato de sódio	131	13,2	10,7*
Dose baixa de divalproato de sódio	134	14,2	13,8

*Redução estatisticamente significativa no início maior para a dose alta do que para a dose baixa no núvel em placebo no nível p ≤ 0,05

A Figura 2 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução nas taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y do estudo monoterápico. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento mais efetivo é deslocada para a esquerda da curva que demonstra um tratamento menos efetivo. Os resultados mostraram que a redução na incidência de CPCs foi significantemente maior quando administrada altas doses de divalproato de sódio. Por exemplo, quando da alteração da monoterapia de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou primidona para administração de doses elevadas de divalproato de sódio como monoterapia, 63% dos pacientes sofreram nenhuma alteração ou uma redução de taxas de epilepsia parcial complexa, em comparação com 54% dos pacientes que receberam doses mais baixas de divalproato de sódio.

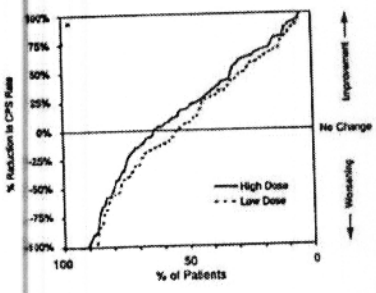


Figura 2

Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50mg/Kg/dia em média, tiveram pelo menos um valor ≤75 x 109 plaquetas por litro.

Aproximadamente metade dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado e o retorno da contagem normal das plaquetas. Nos pacientes restantes, a contagem de plaquetas normalizou-se com a continuidade do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia aparece aumentar significativamente em concentrações de valproato ≥ 110 mcg/mL em mulheres ou ≥135 mcg/mL em homens.

Em um estudo duplo-cego, multicêntrico com valproato em pacientes idosos com demência (idade média=83 anos de idade), as doses foram aumentadas em 125 mg/dia para uma dose alvo de 20 mg/kg/dia. Uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam valproato apresentou sonolência, comparados ao placebo e embora não estatisticamente significante, houve maior proporção de pacientes com desidratação. Descontinuações devido à

sonolência foram também significativamente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade), houve consumo nutricional reduzido associado e perda de peso. Houve uma tendência dos pacientes que apresentaram esses eventos de ter menor concentração basal de albumina, menor depuração de valproato e maior ureia sanguínea.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O valproato de sódio é sal de sódio do ácido valproico e quimicamente designado como sódio 2-propilpentanoato. O valproato de sódio tem peso molecular é 166,2. Ele é um pó cristalino essencialmente branco, sem odor e deliquescente.

Fls 005706
Proc. Nº 039/2024
Ass

Farmacodinâmica

O valproato de sódio é convertido a ácido valproico que se dissocia no íon valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação exata não foi estabelecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

Farmacocinética

Absorção e biodisponibilidade: embora a taxa de absorção do íon valproato possa variar de acordo com a formulação administrada (líquida, sólida ou sprinkle), as condições de uso (jejum ou pós-prandial) e métodos de administração (isto é, se o conteúdo das cápsulas é espalhado nos alimentos ou se as cápsulas são ingeridas intactas), estas diferenças poderão ter uma menor importância clínica sob as condições do estado de equilíbrio alcançado em uso crônico no tratamento da epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos de valproato no $T_{máx}$ e $C_{máx}$ possam ser importantes no início do tratamento. Por exemplo, em estudos de dose única, o efeito dos alimentos tem uma maior influência na taxa de absorção do comprimido (aumento em $T_{máx}$ de 4 para 8 horas) do que na absorção de cápsulas sprinkle (aumento em $T_{máx}$ de 3,3 para 4,8 horas). Enquanto a taxa de absorção a partir do trato gastrointestinal e a flutuação das concentrações plasmáticas de valproato variam com o regime de dose e formulação, a eficácia do valproato como anticonvulsivante em uso crônico não é afetada. Experiências empregando regimes de doses de uma a quatro vezes ao dia, assim como estudos em modelos de epilepsias em primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o principal determinante do controle da convulsão e que as diferenças nas taxas de pico-vale plasmático entre as formulações de valproato não tem consequências conhecidas do ponto de vista clínico. Não é conhecido se as taxas de absorção influenciam a eficácia do valproato no tratamento da mania ou no tratamento da enxaqueca. A coadministração de produtos contendo valproato com alimentos e a substituição entre as várias formas farmacêuticas de divalproato de sódio e ácido valproico provavelmente não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia. No entanto, algumas mudanças na administração de doses, na adição ou descontinuidade de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização do estado clínico e concentração plasmática do valproato.

Distribuição:

Ligação às proteínas: a ligação do valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40 mcg/mL para 18,5% com concentração de 130 mcg/mL. A ligação proteica do valproato é reduzida em idosos, em pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros medicamentos (por exemplo, ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o valproato pode deslocar algumas drogas ligadas às proteínas (por exemplo: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida).

Distribuição no SNC: as concentrações de valproato no fluido cerebroespinhal aproximam-se das concentrações de valproato não ligado às proteínas no plasma (aproximadamente 10% da concentração total).

Transferência placentária

O valproato atravessa a barreira placentária em espécies animais e em humanos:

- Em espécies animais, o valproato atravessa a placenta, numa extensão similar como em humanos.
- Em humanos, várias publicações avaliaram a concentração de valproato no cordão umbilical de neonatos no parto. A concentração sérica de valproato no cordão umbilical, que é representativa da concentração sérica nos fetos, foi semelhante ou ligeiramente superior à das mães.

Metabolismo: valproato é metabolizado quase totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos sob o regime de monoterapia, 30-50% de uma dose administrada aparece na urina como conjugado glucoronídeo. Beta-oxidação mitocondrial é outra via metabólica importante, contribuindo tipicamente com mais de 40% da dose. Usualmente, menos de 15 a 20% da dose é eliminada por outros mecanismos oxidativos. Menos de 3% de uma dose administrada é excretada de forma inalterada pela urina. A relação entre dose e concentração total de valproato não é linear, a concentração não aumenta proporcionalmente com a dose, mas aumenta numa extensão menor, devido às proteínas plasmáticas de ligação que se saturam. A cinética do medicamento não ligado é linear.

Eliminação: a eliminação do divalproato de sódio e de seus metabólitos ocorre principalmente na urina, em uma menor quantidade nas fezes e no ar expirado. Uma pequena quantidade de medicamento não metabolizado é excretada na urina. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato total são de 0,56 L/h/1,73 m^2 e 11 L/1,73 m^2, respectivamente. As médias da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato livre são de 4,6 L/h/1,73 m^2 e 92 L/1,73 m^2, respectivamente. A meia vida terminal média para a monoterapia com valproato, varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1000 mg. As estimativas citadas aplicam-se principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos que afetam os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Por exemplo, pacientes tomando medicamentos antiepilépticos indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) eliminarão o valproato mais rapidamente. Devido a essas alterações na depuração do valproato, a monitorização das concentrações dos antiepilépticos deverá ser mais rigorosa sempre que um outro antiepiléptico for introduzido ou retirado.

Populações especiais

Neonatos: crianças nos dois primeiros meses de vida tem uma marcada diminuição na capacidade de eliminação de valproato, quando comparadas com crianças mais velhas e adultos. Isto é um resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio de glucuronosiltransferase e outros sistemas de enzimas envolvendo a eliminação do valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido à diminuição das proteínas de ligação plasmáticas). Por exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças abaixo de dez dias variou de 10 a 67 horas em comparação com uma variação de 7 a 13 horas em crianças maiores que dois meses.

Crianças: pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos) tem depurações 50% mais altas em relação aos adultos, expressas em peso (isto é, mL/min/kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças têm parâmetros farmacocinéticos que se aproximam dos adultos.

Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) tem uma capacidade diminuída de eliminação de valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 a 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de valproato aumenta em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos.

Gênero: não há diferenças no *clearance* da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal ente homens e mulheres (4,8 ± 0,17 e 4,7 ± 0,07 L/h/1,73m^2, respectivamente).

Etnia: os efeitos da etnia sobre a cinética do valproato não foram estudados.

Doenças hepáticas: Doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato. Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos saudáveis. Nesse estudo, a meia-vida de valproato foi aumentada de 12 para 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas com o decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 a 2,6 vezes). A monitorização das concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto que as concentrações totais podem parecer normais.

Doenças renais: uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado foi relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 10 mL/minuto). No entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. Portanto, ajustes de doses não são necessários em pacientes com insuficiência renal. A ligação proteica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitorização das concentrações totais pode ser enganosa.

Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é a concentração não linear de valproato ligado à proteína, o qual afeta a depuração da substância. Então, o monitoramento do valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40 mcg/mL para 18,5% em 130 mcg/mL.

Frações livres maiores do que o esperado podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais.

Epilepsia: o intervalo terapêutico na epilepsia é comumente considerado entre 50 e 100 mcg/mL de valproato total, embora alguns pacientes possam ser controlados com menores ou maiores concentrações plasmáticas.

0805707
Proc. Nº039/2024
ASS

4. CONTRAINDICAÇÕES

O valproato de sódio é contraindicado para menores de 10 anos de idade.

O valproato de sódio é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao valproato de sódio ou aos demais componentes da fórmula do produto;
- Doença hepática ou disfunção hepática significativa;
- Conhecida desordem na mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase mitocondrial γ (POLG; ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada à POLG;
- Distúrbio do ciclo da ureia (DCU);
- Pacientes com porfiria.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais:

Testes laboratoriais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia e anormalidade nos parâmetros da coagulação (ex. fibrinogênio baixo), recomenda-se a contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente. Antes de cirurgias eletivas, recomenda-se que os pacientes que estão recebendo valproato de sódio sejam monitorados com relação à contagem de plaquetas e testes de coagulação.

Recomendações: evidências de hemorragia, manchas roxas ou desordem na hemostasia/coagulação é um indicativo para a redução da dose ou interrupção da terapia.

Uma vez que o valproato de sódio pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente capazes de induzir enzimas, determinações periódicas da concentração plasmática de valproato e medicamentos concomitantes são recomendadas durante a terapia inicial. O valproato de sódio é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Foram relatadas alterações nos testes da função da tireoide associadas ao uso de valproato de sódio. Desconhece-se o significado clínico desse fato.

Há estudos "in vitro" que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV em certas condições experimentais. A consequência clínica, se houver, não é conhecida. Adicionalmente, a relevância dessas descobertas "in vitro" é incerta para pacientes recebendo terapia antirretroviral supressiva máxima. Entretanto, estes dados devem ser levados em consideração ao se interpretar os resultados da monitorização regular da carga viral em pacientes infectados pelo HIV recebendo valproato de sódio ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.

Os pacientes com deficiência subjacente de carnitina-palmitoil transferase (CPT) tipo II devem ser advertidos do alto risco de rabdomiólise durante o tratamento com valproato.

A frequência de efeitos adversos (particularmente o aumento das enzimas hepáticas e trombocitopenia) podem ser doserelativos.

O benefício terapêutico que pode acompanhar as doses mais altas deve, portanto, ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de efeitos adversos. Parece prudente não usar valproato de sódio em pacientes com traumatismo craniano agudo para profilaxia de convulsões pós-traumáticas até informações adicionais disponíveis.

005708
Fls
Proc. N° 039/2024
ASS

Hepatotoxicidade/Disfunção hepática:
Condições de ocorrência: casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo valproato de sódio. Estes incidentes usualmente ocorreram durante os primeiros seis meses de tratamento.
Deve-se ter muito cuidado quando valproato de sódio for administrado em pacientes com história anterior de doença hepática. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, pacientes com doenças metabólicas congênitas, com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica, podem ter um risco particular. A experiência tem demonstrado que crianças abaixo de dois anos de idade apresentam um risco consideravelmente maior de desenvolver hepatotoxicidade fatal, especialmente aquelas com condições anteriormente mencionadas. Quando o valproato de sódio for usado neste grupo de pacientes, deverá ser administrado com extremo cuidado e como agente único. Os benefícios da terapia (controle da convulsão) devem ser avaliados em relação aos riscos. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal decresce consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos.
Sinais sugestivos: Hepatotoxicidade grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia e vômitos. Em pacientes com epilepsia, a perda de controle de crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento desses sintomas.
Detecção: testes de função hepática deverão ser realizados antes do início do tratamento e em intervalos frequentes após iniciado, especialmente durante os primeiros seis meses. No entanto, os médicos não devem confiar totalmente na bioquímica sérica, uma vez que estes exames nem sempre apresentam alterações, sendo, portanto, fundamental a obtenção de história clínica e realização de exames físicos cuidadosos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção hepática significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção hepática progrediu apesar da descontinuação do medicamento.

Pacientes com suspeita ou conhecida doença mitocondrial: insuficiência hepática aguda induzida por valproato e mortes relacioanadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.
Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado a encefalopatia inexplicável, epilepsia refrataria (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.
Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o valproato de sódio deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com valproato de sódio para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Pancreatite: casos de pancreatite envolvendo risco de morte foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato de sódio. Alguns desses casos foram descritos como hemorrágicos com rápida progressão dos sintomas iniciais a óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato. Pacientes e responsáveis devem ser advertidos que dor abdominal, náusea, vômitos e/ou anorexia, podem ser sintomas de pancreatite, requerendo avaliação médica imediata. Se for diagnosticada pancreatite, o valproato de sódio deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepilépticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepilépticos foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepilépticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. O risco relativo de comportamento ou pensamentos suicidas foi maior em estudos clínicos para epilepsia do que em estudos para condições psiquiátricas ou outras, porém as diferenças com relação ao risco absoluto tanto para epilepsia quanto para indicações psiquiátricas foram similares. Qualquer um que leve em consideração a prescrição do valproato de sódio ou qualquer outro antiepiléptico deve levar em conta, o risco de comportamento ou pensamentos suicidas com o risco da doença não tratada. Epilepsia e muitas outras doenças para as quais os antiepilépticos são prescritos estão associadas com morbidade e um aumento no risco de comportamento e pensamentos suicidas. Caso o comportamento e os pensamentos suicidas surjam durante o tratamento, o prescritor deve considerar se o aparecimento destes sintomas em qualquer paciente pode estar relacionado à doença que está sendo tratada. Pacientes e responsáveis devem ser informados que os antiepilépticos aumentam o risco de comportamento e pensamentos suicidas e aconselhados sobre a necessidade de estarem alerta para surgimento ou piora dos sinais e sintomas de depressão, qualquer mudança incomum de humor ou comportamento, ou o surgimento de comportamento e pensamentos suicidas ou pensamentos sobre automutilação. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: o uso concomitante de INN com antibióticos carbapenêmicos não é recomendado.

Trombocitopenia: a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50 mg/kg/dia, em

média, apresentaram pelo menos um valor de plaquetas ≤ 75 x 10^9 /L. Aproximadamente metade desses pacientes tiveram o tratamento descontinuado, com retorno das contagens de plaquetas ao normal. Nos pacientes remanescentes, as contagens de plaquetas normalizaram-se mesmo com a continuação do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia pareceu aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ≥ 110 mcg/mL (mulheres) ou ≥ 135 mcg/mL (homens). O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá, portanto, ser considerado contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Hiperamonemia: foi relatada hiperamonemia em associação com a terapia com valproato de sódio e pode estar presente apesar dos testes de função hepática normais. Em pacientes que desenvolvem letargia inexplicada e vômito ou mudanças no status mental, a encefalopatia hiperamonêmica deve ser considerada e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia. Se a amônia estiver elevada, a terapia com valproato de sódio deve ser descontinuada. Intervenções apropriadas para o tratamento da hiperamonemia deve ser iniciada, e os pacientes devem ser submetidos a investigação para determinar as desordens do ciclo da ureia.
Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma. Se a elevação persistir a descontinuação da terapia com valproato de sódio deve ser considerada.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU): foi relatada encefalopatia hiperamonêmica, algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia, um grupo de anormalidades genéticas incomuns, particularmente deficiência de ornitina-transcarbamilase. Antes de iniciar o tratamento com valproato de sódio, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes:
1) aqueles com história de encefalopatia inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga proteica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardo mental inexplicável, ou história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;
2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia, episódios de irritabilidade extrema, ataxia, baixos níveis de nitrogênio de ureia sanguínea, evasão proteica;
3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos);
4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica inexplicável durante o tratamento com valproato devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com valproato) e ser avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente.

005709
FIS
Proc. Nº 039/2024
Ass

Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: os sintomas clínicos de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia ou vômito. Hipotermia também pode ser uma manifestação de hiperamonemia. Em muitos casos, os sintomas e sinais diminuem com a descontinuação de uma das drogas. Este evento adverso não está relacionado com uma interação farmacocinética. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada a hiperamonemia.
Pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial hepática reduzida podem apresentar risco aumentado para hiperamonemia, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e valproato de sódio pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis.

Hipotermia: definida como uma queda da temperatura central do corpo para menos de 35 °C tem sido relatada em associação com a terapia com valproato de sódio em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato concomitantes após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato. Deve ser considerada a interrupção do valproato em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório. Monitoramento e avaliação clínica devem incluir a análise dos níveis de amônia no sangue.

Atrofia Cerebral/Cerebelar: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos: Síndrome de Hipersensibilidade Sistêmica a Drogas (síndrome DRESS ou SHSD), também conhecido como reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos, foram raramente relatadas com associação temporal próxima após o início da terapia com o valproato de sódio em adultos e em pacientes pediátricos (tempo médio para detecção de 21 dias, variando de 1 a 40). Embora houvesse um número limitado de relatos, muitos destes casos resultaram em hospitalização e pelo menos, uma morte foi relatada. Os sinais e os sintomas deste distúrbio eram diversos; entretanto, os pacientes tipicamente, embora não exclusivamente, apresentaram febre e erupções cutâneas, com envolvimento de outros órgãos do sistema. Outras manifestações associadas podem incluir linfadenopatia, hepatite, anormalidade de testes de função do fígado, anormalidades hematológicas (por exemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurido, nefrite, oligúria, síndrome hepatorrenal, artralgia e astenia. Como o distúrbio é variável em sua expressão, sinais e sintomas de outros órgãos não relacionados aqui podem ocorrer. Se houver suspeita desta reação, o valproato deve ser interrompido e um tratamento alternativo ser iniciado. Embora a existência de sensibilidade cruzada com outras drogas que produzem esta síndrome não seja clara, a experiência com drogas associadas a hipersensibilidade de múltiplos órgãos indicaria que isso é possível.

Este medicamento contém:

• 2 g (40 g/ 100 mL) de sacarose a cada 5mL de xarope. Isso deve ser levando em conta para pacientes com diabetes mellitus. Pacientes com um problema hereditário raro de intolerância à frutose, má absorção de glicosegalactose ou insuficiência de isomaltase-sacarase não devem tomar este medicamento. Pode ser prejudicial para os dentes.
• propilparabeno E216 e metilparabeno E218 que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).
• Sorbitol, pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

005710
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

Agravamento das convulsões: assim como outras drogas antiepilépticas, alguns pacientes ao invés de apresentar uma melhora no quadro convulsivo, podem apresentar uma piora reversível da frequência e severidade do quadro convulsivo (incluindo o estado epiléptico) ou também o aparecimento de novos tipos de convulsões com valproato. Em caso de agravamento das convulsões, os pacientes devem consultar o seu médico imediatamente.

Carcinogênese: Foram conduzidos estudos de dois anos de duração de carcinogenicidade em camundongos e ratos os quais receberam doses orais de valproato de 80 e 160 mg/kg/dia (que são as doses máximas toleradas nestas espécies, mas inferiores à dose máxima recomendada em humanos com base na área da superfície corporal). Foram observados fibrossarcomas em ratos machos e carcinoma hepatocelular e adenomas bronquíoloalveolares em camundongos machos em incidência ligeiramente superior do que os estudos controles simultâneos, mas comparáveis ao dados históricos de controle.

Mutagênese: estudos com valproato, usando sistemas bacterianos "in vitro" (teste de AMES) não evidenciaram potencial mutagênico, efeitos letais dominantes em camundongos, nem aumento na frequência de aberrações cromossômicas (SCE, *sister-chromatide exchange*) em um estudo citogenético "in vivo" em ratos. O valproato não foi mutagênico em bactérias (teste de Ames) ou em células L5178Y de linfoma de camundongo no local da timidina quinase (ensaio de linfoma de rato) e não induziu atividade de reparo do DNA na cultura primária de hepatócitos de rato. Valproato não induziu aberrações cromossômicas na medula óssea de ratos ou efeitos letais dominantes em camundongos após administração oral. Na literatura, após exposição intraperitoneal ao valproato, foram relatados aumento da incidência de danos ao DNA e cromossomos (quebras de fita de DNA, aberrações cromossômicas ou micronúcleos) em roedores. No entanto, a relevância dos resultados obtidos com a via intraperitoneal como via de administração é desconhecida.
Foram observadas incidências estatisticamente mais altas de troca de cromátide irmã (SCE) em pacientes expostos ao valproato em comparação com indivíduos saudáveis não expostos ao valproato.
Entretanto, esses dados podem ter sido impactados por fatores de confusão. Dois estudos publicados examinando a frequência da SCE em pacientes epiléticos tratados com valproato versus pacientes epilépticos não tratados forneceram resultados contraditórios. O significado biológico desse aumento não é conhecido.

Alteração da fertilidade e toxicidade no desenvolvimento: estudos de toxicidade crônica em ratos jovens e adultos e em cães demonstraram redução da espermatogênese e atrofia testicular com doses orais de 400 mg/kg/dia ou mais em ratos (aproximadamente equivalente a ou maior do que a dose diária máxima em humanos na base de mg/m^2) e 150 mg/kg/dia ou mais em cães (aproximadamente 1,4 vezes a dose diária máxima em humanos na base de mg/m2). Estudos de fertilidade de segmento em ratos mostraram que doses orais de até 350 mg/kg/dia (aproximadamente igual à dose máxima diária em humanos na base de mg/m^2) durante 60 dias não afetaram a fertilidade.
Efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatados em filhotes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição *in utero* a doses / exposições de valproato clinicamente relevantes. Em ratos, mudanças comportamentais também foram observados na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda no útero da primeira geração. A relevância desses achados para os seres humanos é desconhecida.
O efeito do valproato no desenvolvimento testicular e na produção espermática de fertilidade em humanos não é conhecido.
Amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando valproato de sódio.
A administração de valproato de sódio pode afetar a fertilidade em homens. Foram relatados casos que indicam que as disfunções relacionadas à fertilidade são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Cuidados e advertências para populações especiais:
Uso em idosos: não foram avaliados pacientes com mais de 65 anos nos ensaios clínicos duplo-cegos prospectivos de mania associada com transtorno bipolar. Em um estudo de revisão de caso de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) apresentavam idade superior a 65 anos. Uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos de idade relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças preexistentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes.
Sonolência em idosos: um estudo em pacientes idosos com demência revelou sonolência relacionada à droga e interrupção da sonolência. A dose inicial deve ser reduzida nesses pacientes e as reduções de dosagem ou a descontinuação devem ser consideradas em pacientes com sonolência excessiva.
Em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso pediátrico: a experiência indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o valproato de sódio deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima de dois anos, experiência em epilepsia indicou que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente em grupo de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzimas, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações de ácido valproico não ligado e total desejados.

A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valproico. A interpretação das concentrações de ácido valproico em crianças deverá levar em consideração os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas. Em pacientes com mais de dois anos de idade que são clinicamente suspeitos de terem uma doença mitocondrial hereditária, valproato de sódio só deve ser usado após a falha de outros anticonvulsivantes. Este grupo mais antigo de pacientes deve ser monitorado de perto durante o tratamento com valproato de sódio para o desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliações clínicas regulares e monitoramento do teste da função hepática.
A toxicologia básica e as manifestações patológicas do valproato de sódio em ratos no período neonatal (quatro dias de vida) e juvenil (14 dias de vida) são semelhantes àquelas observadas em ratos adultos jovens. Entretanto, foram observados achados adicionais, incluindo alterações renais em ratos juvenis e alterações renais e displasia retiniana em ratos recém-nascidos. Esses achados ocorreram com a dose de 240 mg/kg/dia, uma dose aproximadamente equivalente à dose diária máxima recomendada em humanos na base de mg/m2. Eles não foram encontrados com a dose de 90 mg/kg/d ou 40% da dose diária máxima humana na base de mg/m2.

Fls: 711
Proc. Nº 0397/2024
Ass.

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes:
o valproato de sódio tem um alto potencial teratogênico e crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico.
O médico deve assegurar que:
• que as circunstâncias individuais de cada paciente sejam avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão para garantir o seu engajamento, discutir as opções terapêuticas e garantir que ela esteja ciente dos riscos e medidas necessárias para redução dos riscos;
• o potencial de gravidez seja avaliada para todas as pacientes do sexo feminino;
• a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino;
• a paciente tenha entendido a necessidade de se submeter a um exame de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessidade;
• a paciente seja aconselhada em relação a utilização de métodos contraceptivos e que a paciente seja capaz de manter a utilização de métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com valproato de sódio;
• a paciente tenha entendido a necessidade de revisões regulares (pelo menos anualmente) do tratamento pelo médico especialista em epilepsia;
• a paciente esteja ciente de que deve consultar o médico assim que tiver planos de engravidar para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos;
• a paciente tenha entendido os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de valproato de sódio e a necessidade urgente de informar seu médico caso exista possibilidade de estar grávida;
• a paciente tenha recebido um guia do paciente.
Essas condições também devem ser avaliadas para mulheres que não são sexualmente ativas a não ser que o médico considere que existem razões convincentes que indiquem que não existe risco de gravidez.
Crianças e adolescentes do sexo feminino:
• o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente compreendam a necessidade de informa-lo assim que a paciente utilizando valproato de sódio fique menstruada pela primeira vez (menarca);
• o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente que tenha menstruado pela primeira vez, tenham informações necessárias sobre os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino;
• para essas pacientes, o médico especialista deve reavaliar anualmente a necessidade da terapia com valproato de sódio e considerar alternativas para o tratamento. Caso o valproato de sódio seja o único tratamento adequado, a necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes e todas as outras medidas anteriormente descritas devem ser discutidas com a paciente e os pais/responsáveis. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes que a paciente esteja sexualmente ativa.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com valproato de sódio.

Contracepção: mulheres em idade fértil que estejam utilizando valproato de sódio devem utilizar métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com o produto. Essas pacientes devem estar providas de informações completas quanto à prevenção a gravidez e devem ser orientadas quanto ao risco da não utilização de métodos contraceptivos efetivos. Pelo menos 1 método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo ou implante intrauterino) ou 2 métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira, deve ser utilizado.
Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão quanto a escolha do método contraceptivo para garantir o seu engajamento e aderência ao método escolhido. Mesmo que a paciente tenha amenorreia, ela deve seguir todos os conselhos sobre contracepção eficaz.

Revisão anual do tratamento: deve ser realizada preferencialmente com um médico especialista. O médico deve revisar o tratamento pelo menos anualmente quando o valproato de sódio foi a escolha mais adequada para a paciente.
O médico deverá garantir que a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino.

Planejamento da gravidez:

• Para a indicação de Epilepsia, caso a paciente estiver planejando engravidar ou engravide, o médico especialista deverá reavaliar o tratamento com valproato de sódio e considerar alternativas terapêuticas. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos. Se a transição de tratamento não for possível, a paciente deverá receber aconselhamento adicional quanto aos riscos do uso de valproato de sódio para o bebê para suportar a paciente quanto a decisão de fazer um planejamento familiar.
Se, apesar dos riscos conhecidos de valproato de sódio na gestação e após uma avaliação cuidadosa levando em consideração tratamentos alternativos, em circunstâncias excepcionais a paciente grávida poderá receber valproato de sódio para o tratamento de epilepsia. Nesse caso recomenda-se que seja prescrita a menor dose eficaz, dividida em diversas doses menores a serem administradas durante o dia. É preferível a escolha da formulação de liberação prolongada para se evitar altos picos de concentração plasmática.

Caso a paciente engravide, ela deve informar ao seu médico imediatamente para que o tratamento seja reavaliado e outras opções sejam consideradas. Durante a gestação, crises tônico-clônicas maternais e estado epiléptico com hipóxia podem acarretar em risco de morte para a mãe e para o bebê.
Todas as pacientes expostas ao valproato de sódio durante a gestação devem realizar um monitoramento pré-natal especializado para detectar possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural ou outras malformações.
As evidências disponíveis não indicam que a suplementação com folato antes da gestação possa prevenir o risco de defeitos no tubo neural, que podem ocorrer em qualquer gestação.

O farmacêutico deve garantir que a paciente seja aconselhada a não descontinuar o tratamento com valproato de sódio e consultar o médico imediatamente caso esteja planejando engravidar ou engravide.

0105712
Proc. Nº 0397/2024
Ass.

Para tratamento de Epilepsia:
Categoria de risco: D
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Risco de gravidez relacionada ao valproato de sódio: tanto o valproato de sódio como monoterapia quanto administrado em outras terapias está frequentementeassociado à uma gestação anormal. Dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepilética que inclui valproato de sódio está associada a um maior risco de más formações congênitas do que valproato de sódio monoterápico.
Verificou-se que o valproato atravessa a barreira placentária tanto em espécies animais como em humanos
Más formações congênitas: Dados derivados de meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) demonstraram que 10,73% das crianças filhas de mulheres epilépticas expostas a monoterapia com valproato de sódio durante a gravidez sofreram com más formações congênitas (95% CI: 8,16-13,29). Esse risco de más formações é maior que na população em geral, sendo que para essa população o risco é de 2-3%. O risco é dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não exista risco não pode ser estabelecida baseada nos dados disponíveis. Dados disponíveis demonstraram um aumento na incidência de más formações maiores e menores. Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do rádio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.
A exposição no útero ao valproato também pode resultar em deficiência/perda auditiva devido a malformações da orelha e/ou nariz (efeito secundário) e/ou devido à toxicidade direta na função auditiva. Os casos descrevem surdez unilateral e bilateral ou deficiência auditiva. Monitoramento de sinais e sintomas de ototoxicidade é recomendado.

Transtornos de desenvolvimento: dados disponíveis demonstraram que a exposição ao valproato de sódio em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco parece ser dose-dependente, mas uma dose inicial baixa que não exista risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída. Estudos em crianças em idade escolar, expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios no desenvolvimento primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memória, possivelmente indicando distúrbios no desenvolvimento neurológico. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao valproato de sódio foi, em média, 7-10 pontos abaixo das de crianças expostas a outros antiepilépticos.
Apesar de o papel dos fatores de confusão não poderem ser excluídos, há provas em crianças expostas ao valproato de sódio de que o risco de dano intelectual pode ser independente de QI materno. Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino tem um maior risco de apresentar transtorno do espectro autista (cerca de três vezes) e autismo infantil (cerca de cinco vezes) em comparação com a população geral do estudo. Os dados disponíveis sugerem que crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino apresentam risco aumentado de desenvolver transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) comparado com a população em geral.

Risco em neonatos:
- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. Afibrinogenemia também foi relatada e pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os indutores enzimáticos. A contagem plaquetária e testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.

- Casos de hipoglicemia foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães utilizaram valproato de sódio no último trimestre da gravidez.

Lactação: o valproato de sódio é excretado no leite humano com uma concentração que varia entre 1% a 10% dos níveis séricos maternos. Transtornos hematológicos foram notados em neonatos/crianças lactentes de mães tratadas com valproato de sódio. A decisão quanto a descontinuação da amamentação ou da terapia com valproato de sódio deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

005713
Fls
Proc. Nº 0397/2024
Ass

Atenção diabéticos: contém açúcar

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: como o valproato de sódio pode produzir depressão do sistema nervoso central (SNC), especialmente quando combinado com outro depressor do SNC (por exemplo: álcool), pacientes devem ser aconselhados a não operar atividades perigosas, como dirigir automóveis ou operar maquinário perigoso, até que se saiba se o paciente não teve sonolência com o uso do medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aqueles que elevam os níveis das glicuroniltransferases (tais como ritonavir), podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato. Assim, pacientes em monoterapia geralmente apresentarão meias-vidas maiores e concentrações mais altas do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos antiepilépticos. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como por exemplo, os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato, porque a oxidação mediada por microssomos do citocromo P450 é uma via metabólica secundária relativamente não importante, comparada à glicuronidação e beta-oxidação. Devido a essas alterações na depuração de valproato, a monitorização de suas concentrações e de medicamentos concomitantes deverá ser intensificada sempre que medicamentos indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados. A lista seguinte fornece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicamentos comumente prescritos sobre a farmacocinética do valproato de sódio até o momento reportados.

Medicamentos com importante potencial de interação

ácido acetilsalicílico: um estudo envolvendo a coadministração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas (11 a 16 mg/kg) a pacientes pediátricos (n=6) revelou um decréscimo na proteína ligada e uma inibição do metabolismo do valproato de sódio. A fração livre de valproato de sódio aumenta quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o valproato de sódio, administrado como monoterapia. A via da β-oxidação consistindo de 2-Eácido valproico, 3-OH-ácido valproico, e 3-ceto ácido valproico foi diminuída de 25% do total de metabólitos excretados quando o valproato de sódio foi administrado sozinho, para 8,3% quando na presença de ácido acetilsalicílico. Cuidados devem ser observados se valproato de sódio e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.

antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significante na concentração sérica de valproato de sódio foi relatada em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) e pode resultar na perda de controle das crises. O mecanismo desta interação ainda não é bem compreendido. As concentrações séricas de valproato de sódio devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica. Terapias antibacterianas ou anticonvulsivantes alternativas devem ser consideradas, caso a concentração sérica de valproato de sódio caia significativamente ou haja perda no controle das crises.

contraceptivos hormonais contendo estrogênio: contraceptivos hormonais contendo estrogênio podem aumentar o *clearance* do valproato o que pode diminuir a concentração de valproato e aumentar a frequência de crises epiléticas.

Recomenda-se que os médicos monitorem os níveis séricos de valproato e sua resposta clínica quando houver introdução ou retirada de medicamentos contendo estrogênio, preferencialmente durante os intervalos do ciclo de contraceptivos hormonais.

felbamato: um estudo envolvendo a coadministração de 1200 mg/dia de felbamato com valproato de sódio em pacientes com epilepsia (n=10) revelou um aumento no pico de concentração média de valproato de 35% (de 86 a 115 mcg/mL) comparado com a administração isolada de valproato de sódio. O aumento da dose de felbamato para 2400 mg/dia aumentou o pico de concentração média do valproato para 133 mcg/mL (aumento adicional de 16%). Uma diminuição na dosagem de valproato de sódio pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.

rifampicina: um estudo de coadministração de dose única de valproato de sódio (7 mg/kg), 36 horas após uso diário de rifampicina (600 mg) por cinco noites consecutivas, revelou aumento de 40% na depuração de valproato oral. Neste caso, a dose de valproato de sódio deve ser ajustada, quando necessário.

inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir e ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

colestiramina: colestiramina pode levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de valproato quando coadministrados.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

antiácidos: um estudo envolvendo a coadministração de 500 mg de valproato de sódio com antiácidos comumente usados (ex: hidróxidos de magnésio e alumínio em doses de 160 mEq) não revelou efeito na extensão da absorção do valproato.

clorpromazina: um estudo envolvendo a administração de 100 a 300 mg/dia de clorpromazina a pacientes esquizofrênicos que já estavam recebendo valproato de sódio (200 mg, duas vezes ao dia) revelou um aumento de 15% dos níveis plasmáticos do valproato.

haloperidol: um estudo envolvendo a administração de 6 a 10 mg/dia de haloperidol a pacientes esquizofrênicos já recebendo valproato de sódio (200 mg, duas vezes ao dia) não revelou alterações significativas nos níveis plasmáticos mais baixos de valproato.

cimetidina e ranitidina: não alteram a depuração do valproato.

Efeitos do valproato em outros medicamentos

O valproato de sódio é um fraco inibidor de algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, epoxidrase e glucuroniltransferase. A lista seguinte fornece informações a respeito da potencial influência do valproato de sódio sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos mais comumente prescritos. Esta lista não é definitiva uma vez que novas interações são continuamente relatadas.

005714
Fls
Proc. Nº 0397/2024
Ass

Medicamentos com importante potencial de interação

amitriptilina/nortriptilina: a administração de uma dose única oral de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntários sadios (10 homens e 5 mulheres) que receberam valproato de sódio (500 mg duas vezes ao dia), resultou numa diminuição de 21% na depuração plasmática da amitriptilina e de 34% na depuração total da nortriptilina. Há relatos raros de uso concomitante do valproato de sódio e da amitriptilina que resultaram em aumento do nível da amitriptilina. O uso concomitante de valproato de sódio e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. O monitoramento dos níveis de amitriptilina deve ser considerado para pacientes recebendo valproato de sódio concomitantemente com amitriptilina. Deve-se considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato de sódio.

carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): os níveis séricos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na coadministração de valproato e CBZ em pacientes epilépticos.

clonazepam: o uso concomitante de valproato de sódio e de clonazepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.

diazepam: o valproato de sódio desloca o diazepam de seus locais de ligação à albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A coadministração de valproato (1500 mg diariamente) aumentou a fração livre de diazepam (10 mg) em 90% em voluntários sadios (n=6). A depuração plasmática e o volume de distribuição do diazepam livre foram reduzidos em 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato de sódio. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato de sódio.

etossuximida: o valproato de sódio inibe o metabolismo de etossuximida. A administração de uma dose única de etossuximida de 500 mg com valproato de sódio (800 a 1600 mg/dia) a voluntários sadios (n=6), foi acompanhada por um aumento de 25% na meia-vida de eliminação da etossuximida e um decréscimo de 15% na sua depuração total quando comparado a etossuximida administrada como monoterapia. Pacientes recebendo valproato e etossuximida, especialmente em conjunto com outros anticonvulsivantes, devem ser monitorados em relação às alterações das concentrações séricas de ambas as substâncias.

lamotrigina: em um estudo envolvendo dez voluntários sadios, a meia-vida de eliminação da lamotrigina no estado de equilíbrio aumentou de 26 para 70 horas quando administrada em conjunto com valproato de sódio (aumento de 165%).

Portanto, a dose de lamotrigina deverá ser reduzida nesses casos. Reações graves de pele (como síndrome de Stevens- Johnson e necrólise epidérmica tóxica) foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato de sódio.

Verificar a bula de lamotrigina para obter informações sobre a dosagem de lamotrigina em casos de administração concomitante com valproato de sódio.

fenobarbital: o valproato de sódio inibe o metabolismo do fenobarbital. A coadministração de valproato (250 mg duas vezes ao dia por 14 dias) com fenobarbital a indivíduos normais (n=6) resultou num aumento de 50% na meia-vida e numa redução de 30% na depuração plasmática do fenobarbital (dose única 60 mg). A fração da dose de fenobarbital excretada inalterada aumentou 50% na presença de valproato de sódio. Há evidências de depressão grave do SNC, com ou sem elevações significativas das concentrações séricas de barbiturato ou de valproato. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade neurológica. Se possível, as concentrações séricas de barbituratos deverão ser determinadas e a dosagem deverá ser reduzida, quando necessário.

fenitoína: o valproato de sódio desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A coadministração de valproato de sódio (400 mg, 3 vezes ao dia) e fenitoína (250 mg), em voluntários sadios (n=7), foi associada com aumento de 60% na fração livre de fenitoína. A depuração plasmática total e o volume aparente de distribuição da fenitoína aumentaram em 30% na presença de valproato de sódio. Há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de valproato de sódio e fenitoína em pacientes com epilepsia. Se necessário, deve-se ajustar a dose de fenitoína de acordo com a situação clínica.

Os níveis dos metabólitos de ácido valproico podem aumentar caso haja uso concomitante entre fenitoína ou fenobarbital. Portanto, pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hiperamonemia.

primidona: é metabolizada em barbiturato e portanto pode também estar envolvida em interação semelhante à do valproato de sódio com fenobarbital.

propofol: uma interação clinicamente significante entre valproato de sódio e propofol pode ocorrer levando a um aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando coadministrado com valproato de sódio, a dose de propofol deve ser reduzida.

nimodipino: tratamento concomitante de nimodipino com valproato de sódio pode aumentar a concentração plasmática de nimodipino até 50%.

tolbutamida: em experimentos "in vitro", a fração livre de tolbutamida foi aumentada de 20% para 50% quando adicionada em amostras plasmáticas de pacientes tratados com valproato de sódio. A relevância clínica desse fato é desconhecida.

topiramato e acetazolamida: administração concomitante do valproato de sódio e do topiramato ou acetazolamida foi associada com hiperamonemia, e/ou encefalopatia. Pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonemíaca. A administração concomitante de topiramato com valproato de sódio também foi associada com hipotermia em pacientes que já haviam tolerado cada medicamento sozinho. O nível sanguíneo de amônia deve ser mensurado em pacientes com relatado início de hipotermia.

varfarina: em um estudo "in vitro", o valproato aumentou a fração não ligada de varfarina em até 32,6%. A relevância terapêutica deste achado é desconhecida; entretanto, testes para monitorização de coagulação deverão ser realizados se o tratamento com valproato de sódio for instituído em pacientes tomando anticoagulantes.

zidovudina: em 6 pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina (100 mg a cada 8 horas) diminuiu em 38% após a administração de valproato de sódio (250 ou 500 mg a cada 8 horas); a meia-vida da zidovudina ficou inalterada.

quetiapina: a coadministração de valproato de sódio e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica
paracetamol: o valproato de sódio não apresentou nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando administrado concomitantemente à três pacientes com epilepsia.
clozapina: em pacientes psicóticos (n=11), não foram observadas interações quando o valproato de sódio foi administrado concomitantemente com clozapina.
lítio: a coadministração de valproato de sódio (500 mg duas vezes ao dia) e lítio (300 mg três vezes ao dia) a voluntários sadios do sexo masculino (n=16) não apresentou efeitos no estado de equilíbrio cinético do lítio.
lorazepam: a administração de lorazepam (1 mg, duas vezes ao dia) concomitante com valproato de sódio (500 mg , duas vezes ao dia) em voluntários homens sadios (n=9) foi acompanhada por uma diminuição de 17% na depuração plasmática do lorazepam.
olanzapina: o valproato de sódio pode diminuir a concentração plasmática de olanzapina.
rufinamida: o valproato de sódio pode aumentar o nível plasmático de rufinamida. Esse aumento é dependente da concentração de valproato de sódio. Deve-e monitorar os pacientes, principalmente crianças uma vez que o efeito é maior nessa população.

Exame laboratorial: o valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Irritação gastrointestinal: pacientes que apresentam irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação, ou com uma elevação paulatina da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

Ingestão concomitante com outras substâncias: O valproato de sódio não deve ser ingerido com bebidas alcoólicas.

005715
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar valproato de sódio 50 mg/mL, xarope, em temperatura ambiente (15 a 30 °C). Proteger da luz e umidade.
Aspectos físicos: frasco de plástico âmbar contendo 100 mL.
Características organolépticas: solução vermelha, límpida e odor característico.
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.
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.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil: a terapia com valproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de epilepsia. O tratamento com valproato de sódio somente deve ser iniciado em crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes. O valproato de sódio deve ser prescrito e dispensado em conformidade com as medidas de prevenção à gravidez, conforme descrito no item 3. CONTRAINDICAÇÕES e 4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. Após o médico especialista determinar que a paciente está adequada, preferencialmente, o valproato de sódio deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível utilizar a formulação de liberação prolongada. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

O valproato de sódio é indicado como monoterapia ou terapia adjuvante em crises complexas parciais em pacientes adultos e pediátricos acima de dez anos e em crises de ausência simples e complexa. Como a dosagem de valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações de fenobarbital, carbamazepina e / ou fenitoína podem ser afetadas.

Os pacientes devem iniciar a terapia na monoterapia, conversão para monoterapia ou dose a ser acrescentada no tratamento adjuvante com 10 a 15 mg/kg/dia. A dose deve ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana até atingir uma resposta clínica ótima. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60 mg/kg/dia.
Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada, os níveis plasmáticos deverão ser medidos para avaliar se estão ou não dentro dos limites terapêuticos aceitáveis (50 a 100 mcg/mL). Não existem dados sobre a segurança do valproato para uso de doses maiores do que 60 mg/kg/dia.

Convulsões parciais complexas (CPC)
Para adultos e crianças com 10 anos ou mais.

Monoterapia (tratamento inicial): o valproato de sódio não foi estudado sistematicamente como tratamento inicial. A probabilidade de ocorrer trombocitopenia aumenta significativamente com concentração plasmática total de valproato acima de 110 mcg/mL em mulheres e 135 mcg/mL em homens. O benefício de melhor controle das convulsões com doses mais elevadas deve ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de reações adversas.

Conversão para monoterapia: a dose do medicamento antiepilépticos usado concomitantemente, comumente pode ser reduzida em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada quando se começa o tratamento com valproato de sódio, ou adiada em uma ou duas semanas se existir preocupação com a possibilidade de ocorrerem convulsões com a redução. A velocidade e a duração da retirada do medicamento antiepiléptico concomitante pode ser altamente variável e os pacientes devem ser monitorados durante este período quanto ao aumento da frequência de convulsões.

0305716
Proc. Nº 039/2024
Ass

Tratamento adjuvante: se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.
Em um estudo de tratamento adjuvante de convulsões parciais complexas, no qual os pacientes estavam recebendo tanto carbamazepina quanto fenitoína além do valproato de sódio, não foi necessário ajuste das doses de carbamazepina ou de fenitoína. Entretanto, considerando que o valproato pode interagir com essas substâncias ou outros antiepilépticos comumente administrados, bem como com outros medicamentos, recomenda-se determinar periodicamente a concentração plasmática dos antiepilépticos concomitantes durante a fase inicial do tratamento.

Crises de ausência simples e complexa: a dose inicial recomendada é de 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais, em 5 a 10 mg/kg/dia, até que as convulsões sejam controladas ou até que o aparecimento de efeitos colaterais impeça outros aumentos. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.
Não foi estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentrações séricas e efeito terapêutico. Entretanto, as concentrações séricas terapêuticas do valproato para a maioria dos pacientes com convulsões tipo ausência devem variar de 50 a 100 mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações séricas mais baixas ou mais elevadas.
Na medida em que a dose do valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações sanguíneas do fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas.

O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de valproato de sódio 15 mg/kg/dia:

Peso (kg)	Dose total diária (mg)	Número de medidas de 5 mL de xarope		
		Primeira Dose do Dia (ex.: 7 horas)	Segunda Dose do Dia (ex.: 15 horas)	Terceira Dose do Dia (ex.: 23 horas)
10-24,9	250	0	0	1
25-39,9	500	1	0	1
40-59,9	750	1	1	1
60-74,9	1000	1	1	2
75-89,9	1250	2	1	2

Interrupção do tratamento: medicamentos antiepilépticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que os recebem para prevenir crises graves, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal epiléptico, seguido de má oxigenação cerebral e risco à vida. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser danoso ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

Recomendações gerais de dosagem
Pacientes idosos: devido a um decréscimo na depuração do valproato não ligado e possivelmente a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes. A dose deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato de sódio devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou líquidos e em pacientes com sonolência excessiva.
A melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica e na tolerabilidade.

Irritação gastrointestinal: pacientes que apresentam irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação ou com uma elevação gradativa da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

Efeitos adversos relacionados à dose: a frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de trombocitopenia parece aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ≥110 mcg/mL (mulheres) ou ≥135 mcg/mL (homens). O benefício de um melhor efeito terapêutico com doses mais altas deve ser avaliado contra a possibilidade de uma maior incidência de eventos adversos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a seguir possivelmente relacionadas ao valproato de sódio estão exibidas conforme classificação do sistema MedDRA. A frequência de reações adversas está classificada conforme abaixo:

Frequência das Reações Adversas	Parâmetros
≥ 1/10 (≥ 10%)	muito comum
≥ 1/100 e < 1/10 (≥ 1% e < 10%)	comum (frequente)
≥ 1/1.000 e < 1/100 (≥ 0,1% e < 1%)	incomum (infrequente)
≥ 1/10.000 e < 1/1.000 (≥ 0,01% e < 0,1%)	rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	muito rara

005717
FIS
PROC. N 039/2024
ASS

Não pode ser estimada	desconhecida

Sistemas	Frequência	Reação adversa
Alterações congênitas, hereditárias e genéticas	Más formações congênitas e distúrbios de desenvolvimento – ver item 3. Advertências e Precauções	
	Desconhecida	Porfiria aguda
Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Trombocitopenia
	Incomum	Anemia, anemia hipocrômica, leucopenia, trombocitopenia púrpura.
	Desconhecida	Agranulocitose, deficiência de anemia folato, anemia macrocítica, anemia aplástica, falência da medula óssea, eosinofilia, hipofibrinogenemia, linfocitose, macrocitose, pancitopenia, inibição da agregação plaquetária.
Investigações	Comum	Aumento de peso, perda de peso.
	Incomum	Aumento da alanina aminotransferase[1], aumento do aspartato aminotransferase, aumento creatinina sanguínea, diminuição de folato sanguíneo, aumento de lactato desidrogenase sanguíneo[1], aumento de ureia sanguínea, aumento do nível de droga, anormalidade de testes de função do fígado[1], aumento de iodo ligado à proteína, diminuição da contagem de glóbulos brancos.
	Desconhecida	Aumento de bilirrubina sérica[1], diminuição de carnitina, anormalidade do teste de função da tireoide.
Alteração do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência, tremor
	Comum	Amnesia, ataxia, tontura, disgeusia, cefaleia, nistagmo, parestesia, alteração da fala.
	Incomum	Afasia, incoordenação motora, disartria, distonia, encefalopatia[2], hipercinesia, hiperreflexia, hipertonia, hipoestesia, hiporreflexia, convulsão[3], estupor, discinesia tardia, alteração na visão.
	Desconhecida	Asteríxis, atrofia cerebelar[4], atrofia cerebral[4], desordem cognitiva, coma, desordem extrapiramidal, distúrbio de atenção, deficiência da memória, parkisonismo, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras prejudicadas, sedação[5]
Alteração do labirinto e ouvido	Comum	Zumbido no ouvido
	Incomum	Surdez[6], distúrbio auditivo, hiperacusia, vertigem.
	Desconhecida	Dor de ouvido
Alteração respiratória, torácica e mediastino	Incomum	Tosse, dispneia, disfonia, epistaxe.
	Desconhecido	Efusão pleural
Alteração gastrointestinal	Muito comum	Náusea[7]
	Comum	Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia[7], flatulência, vômitos[7].
	Incomum	Incontinência anal, alteração anorretal, mau hálito, boca seca, disfagia, eructação, sangramento gengival, glossite, hematêmese, melena, pancreatite[8], tenesmo retal, hipersecreção salivar.
	Desconhecida	Distúrbios gengivais, hipertrofia gengivais, aumento da glândula parótida.
Alteração urinária e renal	Incomum	Hematúria, urgência em urinar, poliúria, incontinência urinária.
	Desconhecida	Enurese, síndrome Fanconi[9], falência renal, nefrite do túbulointersticial.
Alteração nos tecidos e pele	Comum	Alopecia[10], equimose, prurido, rash cutâneo.
	Incomum	Acne, dermatite esfoliativa, pele seca, eczema, eritema nodoso, hiperidrose, alteração na unha, petéquias, seborreia.
	Desconhecida	Vasculite cutânea, síndrome de hipersensibilidade sistêmica a drogas (Síndrome DRESS ou SHSD), eritema multiforme, alteração do cabelo, alteração do leito ungueal, reação de fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrolise epidérmica tóxica.
Alteração tecidos conectivos e muscular esquelético	Incomum	Espasmo muscular, convulsão muscular, fraqueza muscular.
	Desconhecida	Diminuição da densidade óssea, dor óssea, osteopenia, osteoporose, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico.
Alteração endócrina	Desconhecida	Hiperandrogenismo[11], hipotireoidismo, secreção inapropriada de hormônio antidiurético.
Alteração do metabolismo e nutrição	Comum	Diminuição do apetite, aumento do apetite.
	Incomum	Hipercalemia, hipernatremia, hipoglicemia, hiponatremia, hipoproteinemia.
	Desconhecida	Deficiência de biotina, dislipidemia, hiperamonemia, resistência à insulina, obesidade.
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluem cistos e pólipos)	Incomum	Hemangioma de pele
	Desconhecido	Síndrome mielodisplástica
Desordens vasculares	Incomum	Hipotensão ortostática, Pallor, desordem vascular periferal, vasodilatação.
Alterações gerais e condições de administração local	Muito comum	Astenia
	Comum	Alteração na marcha, edema periférico.
	Incomum	Dor no peito, edema facial, pirexia.
	Desconhecida	Hipotermia
Alteração hepatobiliar	Desconhecida	Hepatotoxicidade
Alteração na mama e sistema reprodutivo	Incomum	Amenorreia, dismenorreia, disfunção erétil, menorragia, alteração menstrual, metrorragia, hemorragia vaginal.
	Desconhecida	Aumento das mamas, galactorréia, infertilidade masculina[12],menstruação irregular, ovário policístico.
Alteração psiquiátrica	Comum	Sonhos anormais, labilidade emocional, estado de confusão, depressão, insônia, nervosismo, pensamento anormal.
	Incomum	Agitação, ansiedade, apatia, catatonia, delírio, humor eufórico, alucinação, hostilidade, transtorno de personalidade.
	Desconhecido	Comportamento anormal, agressão, angústia emocional, transtorno de

		aprendizagem, transtorno psicótico.
Alteração cardíaca	Incomum	Bradicardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia.
Alteração nos olhos	Comum	Ambliopia, diplopia
	Incomum	Cromatopsia, olho ressecado, distúrbio ocular, dor nos olhos, desordem da lacrimal, miose, fotofobia, deficiência visual.
Alteração do sistema imunológico	Desconhecida	Reação anafilática, hipersensibilidade.
Infecção e infestações	Comum	Infecção
	Incomum	Bronquite, furúnculo, gastroenterite, herpes simples, gripe, rinite, sinusite.
	Desconhecida	Otite média, pneumonia, infecção do trato urinário.
Lesão, intoxicação e complicações processuais	Comum	Lesão

1 Pode refletir em uma potencial hepatotoxicidade séria.
2 Encefalopatia com ou sem febre foi identificada pouco tempo após a introdução de monoterapia com valproato de sódio sem evidência de disfunção hepática ou altos níveis plasmáticos inapropriados de valproato. Apesar da recuperação ser efetiva com a descontinuação do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamônica, particularmente em pacientes com distúrbio do ciclo de ureia subjacente. Encefalopatia na ausência de níveis elevados de amônia também foi observada.
3 Considerar crises graves e verificar item 5. Advertências e Precauções.
4 Reversíveis e irreversíveis. Atrofia cerebral também foi observada em crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente uterino que levou a diversas formas de eventos neurológicos, incluindo atrasos de desenvolvimento e prejuízo psicomotor.
5 Observado que pacientes recebendo somente valproato de sódio mas ocorreu em sua maioria em pacientes recebendo terapia combinada. Sedação normalmente diminui após a redução de outros medicamentos antiepilépticos.
6 Reversíveis ou irreversíveis.
7 Esses efeitos são normalmente transitórios e raramente requerem descontinuação da terapia.
8 Inclui pancreatite aguda, incluindo fatalidades.
9 Observada primariamente em crianças.
10 Reversíveis.
11 Com eventos aumentados de hirsutismo, virilismo, acne, alopecia de padrão masculino, andrógeno.
12 Incluindo azoospermia, análise de sêmen anormal, diminuição da contagem de esperma, morfologia anormal dos espermatozoides, aspermia e diminuição da motilidade dos espermatozoides.

005718
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

Notificação de suspeitas de reações adversas
Notificar as suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante, pois permite o monitoramento contínuo do risco-benefício do medicamento. Solicitamos a todos os profissionais de saúde que notifiquem qualquer suspeita de reação adversa à empresa e através do sistema de notificações da vigilância sanitária.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Doses de valproato de sódio acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes têm se recuperado de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/mL.
A presença de teor de sódio nas formulações de valproato de sódio pode resultar em hipernatremia quando administradas em doses acima do recomendado.
Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada à proteína é alta e hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significante remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou emese varia com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário.
O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre o SNC. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato de sódio, deve ser usada com cautela.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
MS: 1.1343.0142
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.
Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG
CEP: 34.735-010
SAC 0800 031 1133
CNPJ: 19.570.720/0001-10
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA • SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/02/2020.

Rev.05

Fls 005719
Proc. Nº 039/2024
Ass

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunt1)o**	**Data do expediente**	**No. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
NA	NA	NA	02/06/2011	471761/11-9	Notificação de Alteração de texto de bula	02/06/2011	Adequação à RDC 47/2009.	VP/VPS	50mg/mL – Caixa contendo 50 frascos de 100mL + 50 copos medida.
NA	NA	NA	16/01/2013	0034083/13-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/01/2013	Adequação à RDC 47/2009.	VP/VPS	50mg/mL – Caixa contendo 50 frascos de 100mL + 50 copos medida.
13/10/2014	0914540/14-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização conforme RDC 47/2009.	VP/VPS	50mg/mL – Caixa contendo 50 frascos de 100mL + 50 copos medida.
21/09/2020	3212896/20-7	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula do medicamento de referencia. - Composição. - Apresentação.	VPS	50mg/mL – Caixa contendo 50 frascos plástico âmbar de 100mL + 50 copos medida.
04/12/2020	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas.	VPS	50mg/mL – Caixa contendo 50 frascos plástico âmbar de 100mL + 50 copos medida.

0057720
Proc. Nº039/2024
Ass

005721
Proc. Nº039/2024
Ass

Prolopa®

(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

Prolopa® **Roche**

levodopa + cloridrato de benserazida
Antiparkinsoniano

Fls 005722
Proc. Nº 039/2024
Ass

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 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 (imediata 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

Fls 005723
Proc. Nº 039/2024
Ass.

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).

Prolopa® 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® 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.

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®** 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

005724
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass.

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±31 minutos) do que com a formulação de liberação lenta (prolongada) (81±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 andtolerability 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., Dingemanse, 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-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 Nervosos 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 perifericamente frequentemente causa efeitos adversos. É, portanto, particularmente desejável inibir a descarboxilação extracerebral da levodopa. Isso pode ser obtido com a administração simultânea de levodopa e benserazida, um inibidor da descarboxilase periférica.

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. Com base nos dados farmacocinéticos em

005725
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

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

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) 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®** 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 de levodopa após a administração de **Prolopa®** 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® 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.

- Prolopa®DR (liberação dupla)

Prolopa® 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®** 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®** 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.

005726
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

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 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 perifericamente 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® 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 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 significante, 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®**.
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 de fertilidade em animais para avaliar o efeito de **Prolopa®**.
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).

005727
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

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

Fls 005728
Proc. Nº 039/2024
Ass

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®**, que não é um agonista da dopamina, e estes eventos. Entretanto, recomenda-se precaução, pois **Prolopa®** 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®** 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®** 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 antes da cirurgia.
Se **Prolopa®** 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®**. 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® 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®** pode ser necessária.
Anticolinérgicos não devem ser retirados abruptamente quando a terapia com **Prolopa®** 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®** 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® 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.

0105729
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

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®**.
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®**, o uso de **Prolopa®** deve ser descontinuado (conforme recomendação médica).
O uso seguro de **Prolopa®** durante o trabalho de parto e no parto não foi estabelecido.

Lactação
A segurança do uso de **Prolopa®** na lactação não foi estabelecida.
Não se sabe se a benserazida é excretada no leite materno humano. Mães em tratamento com **Prolopa®** não devem amamentar, pois a ocorrência de malformações no sistema esquelético da criança não pode ser excluída.

Uso pediátrico
Prolopa® 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®** (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®** 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 como resultado do aumento da absorção de levodopa no intestino.

005730
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

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 **Prolopa®**. 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®**; 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®**.
Prolopa® não deve ser administrado concomitantemente a 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 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®** ou da outra substância.
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 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®** 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®**.
O resultado para o teste de *Coombs* pode dar falso-positivo nos pacientes em tratamento com **Prolopa®**.

Interações com alimentos
Observa-se redução do efeito do medicamento, quando **Prolopa®** 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® comprimidos convencionais de 250 mg, **Prolopa®** BD comprimidos convencionais de 125 mg, **Prolopa®** comprimidos dispersíveis de 125 mg, **Prolopa®** HBS e **Prolopa®** 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® HBS, **Prolopa®** DR, **Prolopa®** BD comprimidos convencionais de 125 mg e **Prolopa®** comprimidos dispersíveis de 125 mg possuem o prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

005731
Fls.
Proc. Nº039/2024
ASS

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.

Fls 005732
Proc. Nº 039/2024
Ass.

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®** DR, **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 ou **Prolopa®** DR.
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.
A introdução de **Prolopa®** 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®** DR em relação ao **Prolopa®** convencional e **Prolopa®** dispersível (vide item "Propriedades Farmacocinéticas").
Se a resposta ao **Prolopa®** HBS ou **Prolopa®** DR não for adequada, deve-se retornar ao tratamento com **Prolopa®**, 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®** não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência hepática (vide item "Contraindicações").

005733
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

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

As seguintes reações adversas foram identificadas na experiência pós-comercialização com **Prolopa®**, 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 (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); rara (≥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®**. 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®** 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®**.

Distúrbios gastrintestinais: náusea, vômito, diarreia e descoloração da saliva, da língua, dos dentes e da mucosa oral foram relatados com **Prolopa®**. Efeitos adversos gastrointestinais indesejáveis podem ocorrer predominantemente em estágios iniciais do tratamento, e são em grande parte controláveis com a ingestão de **Prolopa®** 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 reladas.

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.

005734
Fls
Proc. N° 039/2024
Ass

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®** 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®** HBS ou **Prolopa®** 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.: Liana Gomes de Oliveira– CRF-SP nº 32.252

Prolopa® e **Prolopa®** BD (comprimidos convencionais)
Fabricado por **Recipharm Leganés S.L.U.**
Madrid - Espanha
Registrado por **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 – CEP 04730-903 – São Paulo – SP
CNPJ: 33.009.945/0001-23

Prolopa® comprimidos dispersíveis
Fabricado e embalado por:
Delpharm Milano S.R.L. – Segrate - Itália

ou

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Est. dos Bandeirantes, 2.020 - CEP 22775-109 - Rio de Janeiro – RJ
Indústria Brasileira

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:
Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 - CEP 04730-903 - São Paulo - SP
CNPJ: 33.009.945/0001-23

Prolopa® HBS
Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça por
Delpharm Milano S.R.L. – Segrate - Itália
Embalado por Delpharm Milano S.R.L. – Segrate – Itália ou Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Est. dos Bandeirantes, 2.020 - CEP 22775-109 - Rio de Janeiro – RJ

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:
Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 - CEP 04730-903 - São Paulo - SP
CNPJ: 33.009.945/0001-23
Indústria Brasileira

005735
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

Prolopa® 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.
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 - CEP 04730-903 - São Paulo - SP
CNPJ: 33.009.945/0001-23

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

Roche

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 01/07/2024.

CDS 8.0G_Prof

005736
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° 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	-	Dizeres Legais	VP/VPS	**Prolopa®** comprimidos de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados. **Prolopa®** comprimidos dispersíveis de 125 mg. Embalagem com 30 comprimidos. **Prolopa®** BD comprimidos de

Fls 057737
Proc. Nº 039/2024
Ass

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
									125 mg. Embalagem com 30 ou 60 comprimidos birranhurados. **Prolopa®** 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	O que devo saber antes de usar este medicamento? / Interações medicamentosas Como devo usar este medicamento?* / Posologia e modo de usar Quais os males que este medicamento pode me causar? / Reações Adversas * Apenas bula do **Prolopa®** comprimidos dispersíveis	VP/VPS	**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.

0957738
Proc. Nº 039/2024
Ass

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**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	O que devo saber antes de usar este medicamento? / Interações medicamentosas Como devo usar este medicamento?* / Posologia e modo de usar Quais os males que este medicamento pode me causar? / Reações Adversas * Apenas bula do Prolopa® comprimidos dispersíveis	VP/VPS	**Prolopa®** DR comprimidos de liberação modificada de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos ranhurados.
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	-	O que devo saber antes de usar este medicamento? / Interações medicamentosas / Advertências e Precauções Quais os males que este medicamento pode me causar? / Reações Adversas	VP/VPS	**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

0057739
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
									comprimidos birranhurados. **Prolopa®** 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	**Prolopa®** 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	**Prolopa®** 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	**Prolopa®** 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	**Prolopa®** DR comprimidos de liberação modificada de 250 mg. Embalagem

0057740 Fls Proc. Nº 0089/2024 Ass

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**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	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; 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?	VP/VPS	**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.

0057741
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**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	**Prolopa®** 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	**Prolopa®** DR comprimidos de liberação modificada de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos ranhurados
11/02/2021	0563850/21-0	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	**Prolopa®** comprimidos dispersíveis de 125 mg. Embalagens com 30 comprimidos.

FLS 057742
PROC. Nº 039/2024
ASS

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
22/12/2021	8439914/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2021	6996727-21/0	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	15/12/2021	Dizeres legais	VP/VPS	**Prolopa®** HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.
01/07/2022	4370955/22-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	01/07/2022	4370955/22-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	01/07/2022	Dizeres legais	VP/VPS	**Prolopa®** comprimidos dispersíveis de 125 mg; **Prolopa®** DR comprimidos de liberação modificada de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos ranhurados; **Prolopa®** BD* comprimidos de 125 mg. Embalagem com 30 ou 60 comprimidos birranhurados; **Prolopa®** HBS* cápsulas de 125 mg. Embalagem com 30 cápsulas.

FLS 0057743
Proc. Nº 039/2024
Ass

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
07/11/2023	1223181/23-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	02/07/2021	2568117/21-6	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	16/10/2023	Dizeres legais	VP/VPS	**Prolopa®** comprimidos dispersíveis de 125 mg
11/07/2024	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	10/08/2021 31/05/2023 21/06/2024	3127607/21-5; 0552706/23-6 0846157/24-1	11020 - RDC 73/2016 - NOVO - Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional 1444 - MEDICAMENTO NOVO - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	01/07/2024	Apresentações Dizeres legais	VP/VPS	**Prolopa®** BD* comprimidos de 125 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados; **Prolopa®** comprimidos de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos birranhurados.

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

0057744
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

005745
Fls
Proc. Nº039/2024
Ass

BESILATO DE ANLODIPINO

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido
5mg e 10mg

Geolab

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

005746
Fls
Proc. Nº 039/2024
Ass

besilato de anlodipino

Medicamento genérico Lei n° 9.787 de 1999

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido de 5mg ou 10mg: Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

besilato de anlodipino.....6,95mg*ou 13,90mg**

*equivalente a 5mg de anlodipino.

**equivalente a 10mg de anlodipino .

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

Hipertensão

O **besilato de anlodipino** é indicado como fármaco de primeira linha no tratamento da hipertensão, podendo ser utilizado na maioria dos pacientes como agente único de controle da pressão sanguínea. Pacientes que não são adequadamente controlados com um único agente anti-hipertensivo (diferente do anlodipino) podem ser beneficiados com a adição de anlodipino, que tem sido utilizado em combinação com diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, agentes betabloqueadores adrenérgicos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).

Angina Estável Crônica

O **besilato de anlodipino** é indicado no tratamento da isquemia miocárdica como fármaco de primeira linha, devido tanto à obstrução fixa (angina estável) e/ou ao vasoespasmo/vasoconstrição (angina de Prinzmetal ou angina variante) da vasculatura coronária. O **besilato de anlodipino** pode ser utilizado em situações clínicas sugestivas, mas não confirmadas, de possível componente vasoespástico/vasoconstritor. Pode ser utilizado isoladamente, como monoterapia, ou em combinação com outros fármacos antianginosos em pacientes com angina refratária a nitratos e/ou doses adequadas de betabloqueadores.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uso em Pacientes com Doença Arterial Coronária[16]

Os efeitos do anlodipino na morbidade e mortalidade cardiovascular, a progressão de aterosclerose coronária e aterosclerose carótida foram estudados no estudo clínico Avaliação Prospectiva Randomizada dos Efeitos Vasculares de besilato de anlodipino (PREVENT – *Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial).*

Este estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, acompanhou por 3 anos 825 pacientes com doença arterial coronária (DAC) definida angiograficamente. A população incluiu pacientes com infarto prévio do miocárdio (IM) (45%), angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT) na linha de base (42%) e história de angina (69%). A gravidade da DAC variou de 1 vaso doente (45%) a 3 ou mais vasos doentes (21%). Os pacientes com hipertensão não controlada (pressão arterial diastólica [PAD] >95mmHg) foram excluídos do estudo. Um comitê de avaliação de desfecho avaliou, de modo cego, os principais eventos cardiovasculares. Embora não tenha existido nenhum efeito demonstrável da taxa de progressão das lesões na artéria coronária, o anlodipino impediu a progressão do espessamento da íntima-média da carótida. Foi observada uma redução significante (- 31%) em pacientes tratados com anlodipino no desfecho combinado de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, derrame, angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT), revascularização cirúrgica do miocárdio (CABG – *coronary artery by-pass graft*), hospitalização para angina instável e piora da insuficiência cardíaca congestiva. Uma redução significante (- 42%) nos procedimentos de revascularização (ACPT e revascularização cirúrgica do miocárdio) também foi observada em pacientes tratados com anlodipino. Foi observado um número de hospitalizações (- 33%) menor para angina instável em pacientes tratados quando comparado ao grupo placebo.

Fls 005747
Proc. Nº 039/2024
Ass.

A eficácia do anlodipino na prevenção de eventos clínicos em pacientes com DAC foi avaliada de forma independente, multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo em 1997 pacientes, a comparação de anlodipino *versus* enalapril para limitar a ocorrência de trombose (CAMELOT). Destes pacientes, 663 foram tratados com anlodipino de 5mg a 10mg e 655 pacientes foram tratados com o placebo, em adição ao tratamento padrão das estatinas, betabloqueadores, diuréticos, e aspirina, por 2 anos. Os resultados da eficácia são apresentados na Tabela 1. Os resultados indicam que o tratamento com anlodipino foi associado com menos hospitalizações por angina e procedimentos de revascularização em pacientes com DAC.

Tabela 1. Incidência de desfechos clínicos significativos no estudo CAMELOT

CAMELOT			
Resultados Clínicos N (%)	**anlodipino** (n = 663)	**Placebo** (n = 655)	**Redução de risco** (valor-p)
Desfecho Cardiovascular Composto*	110 (16.6)	151 (23.1)	31% (0.003)
Hospitalização por Angina	51 (7.7)	84 (12.8)	42% (0.002)
Revascularização Coronária	78 (11.8)	103 (15.7)	27% (0.033)

*1) Definido no estudo CAMELOT como a morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, parada cardíaca com ressuscitação, revascularização coronária, hospitalização por angina de peito, hospitalização por CHF, acidente vascular cerebral fatal ou não fatal ou ataque isquêmico transitório (AIT), qualquer diagnóstico das doenças vasculares periféricas doença (DVP) em um sujeito não previamente diagnosticado como tendo DVP ou qualquer admissão para um processo para o tratamento de DVP.

2) O desfecho cardiovascular composta (CV) foi o objetivo primário de eficácia em CAMELOT.

Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca[17]

Estudos hemodinâmicos e estudos clínicos controlados baseados na resposta ao exercício em pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA II a IV, demonstraram que o anlodipino não levou a uma deterioração clínica quando avaliada em relação à tolerância ao exercício, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo placebo controlado (PRAISE) para avaliar pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV recebendo digoxina, diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) demonstrou que o