

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Madopar®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Κάθε Διασπειρόμενο δισκίο περιέχει: 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazide Hydrochloride.

Κάθε Δισκίο περιέχει: 200 mg Levodopa + 50 mg Benserazide Hydrochloride.

Κάθε καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό περιέχει: 100 mg Levodopa + 25 mg Benserazide Hydrochloride.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπειρόμενο δισκίο

Δισκίο

Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Madopar ενδείκνυται για όλες τις μορφές του παρκινσονικού συνδρόμου με εξαίρεση το φαρμακευτικό παρκινσονισμό.

Τα καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης ενδείκνυται για ασθενείς που εμφανίζουν όλων των ειδών τις διακυμάνσεις στην απόκριση, ειδικά δε εκείνες που σχετίζονται με τις διακυμάνσεις των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα και για τον καλύτερο έλεγχο των νυκτερινών συμπτωμάτων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης

Όταν λαμβάνεται Madopar, καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης, οι ασθενείς πρέπει πάντα να καταπίνουν το καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης χωρίς να το μασούν, ενώ

τα δισκία Madopar μπορούν να κοπούν σε όσα μικρά τεμάχια είναι καλύτερα για να διευκολύνουν την κατάποση.

Τα διασπειρόμενα δισκία Madopar πρέπει να διασπείρονται σε περίπου 25-50 ml νερού (1/4 του ποτηριού). Τα δισκία διαλύονται πλήρως, παράγοντας ένα γαλακτώδες εναιώρημα, μέσα σε λίγα λεπτά. Λόγω ταχείας καθίζησης, συνιστάται να ανακινείται το εναιώρημα πριν από τη λήψη. Τα διασπειρόμενα δισκία Madopar θα πρέπει να λαμβάνονται εντός μισής ώρας από την παρασκευή του εναιωρήματος.

Το Madopar πρέπει να λαμβάνεται μισή ώρα πριν ή μια ώρα μετά τα γεύματα εφόσον είναι δυνατόν. Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν κατά κύριο λόγο στα αρχικά στάδια της θεραπείας, μπορούν να περιοριστούν με τη λήψη του Madopar μαζί με ένα μικρό πρόχειρο γεύμα (πχ. μπισκότα) ή με υγρά, ή με αργή αύξηση της δόσης.

Συνήθης δοσολογία

Η θεραπεία με Madopar, όπως συνηθίζεται για κάθε θεραπεία με λεβοντόπα,

πρέπει

να αρχίζει βαθμιαία

Επιπλέον, σε όλες τις φάσεις της ασθένειας, η δοσολογία πρέπει να εκτιμάται ανάλογα με την περίπτωση και να διατηρείται όσο γίνεται χαμηλή. Οι επόμενες
λοιπόν

δοσολογικές οδηγίες θα πρέπει να θεωρούνται ως κατευθυντήριες.

Σε περίπτωση αλλαγής της αγωγής από τα απλά δισκία στα διασπειρόμενα ή αντίστροφα, το δοσολογικό σχήμα δεν αλλάζει, ως προς τη συνολική ποσότητα του φαρμάκου που πρέπει να χορηγηθεί ημερησίως.

Αρχική θεραπεία

Στα αρχικά στάδια της νόσου του Πάρκινσον συνιστάται να αρχίζει η θεραπεία με 1/4 του δισκίου Madopar "250", 3 ή 4 φορές την ημέρα ή 1/2 δισκίου διασπειρόμενου (ισοδύναμο με 1/4 απλού δισκίου) 3 ή 4 φορές την ημέρα.

Ασθενείς σε πιο προχωρημένο στάδιο της ασθένειας πρέπει να λαμβάνουν τη διπλάσια δόση. Μόλις βεβαιωθεί η ανοχή του αρχικού θεραπευτικού σχήματος, η δοσολογία θα πρέπει να αυξηθεί με εβδομαδιαία διαλείμματα χορηγώντας μια επιπλέον απλή δόση ημερησίως (π.χ. 4 ημερήσιες δόσεις αντί 3 κλπ.). Εάν είναι δυνατή η στενή παρακολούθηση του ασθενούς, οι προσαρμογές της δοσολογίας μπορεί να γίνουν κάθε 2 έως 3 ημέρες.

Γενικά, η βέλτιστη δράση παρέχεται με ημερήσια δόση από 300-800 mg λεβοντόπα και 75-200 mg Benserazide, που διαιρούνται σε 3 ή περισσότερες απλές δόσεις.

Εάν αποδειχθεί απαραίτητο να αυξηθεί ακόμη η ημερήσια δόση, αυτό πρέπει να γίνει μόνο σε μηνιαία διαλείμματα. Συνήθως χρειάζονται 4 έως 6 εβδομάδες για να επιτευχθεί το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα.

Θεραπεία συντήρησης

Η μέση δόση συντήρησης είναι μισό δισκίο "250", 4 έως 6 φορές την ημέρα ή 1 δισκίο διασπειρόμενο (ισοδύναμο με 1/2 απλού δισκίου) 3-6 φορές την ημέρα. Ο αριθμός των απλών δόσεων (όχι μικρότερος από 3) και η κατανομή τους στη διάρκεια της ημέρας πρέπει να προσαρμόζεται στις ατομικές απαιτήσεις.

Ειδικές δοσολογικές οδηγίες

Η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται προσεκτικά σε όλους τους ασθενείς.

Ασθενείς που λαμβάνουν άλλους αντιπαρκινσονικούς παράγοντες μπορούν να λάβουν Madopar. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου θεραπείας με Madopar, οπότε και η θεραπευτική δράση γίνεται εμφανής, η δοσολογία των άλλων φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί ή να διακοπεί σταδιακά η χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

Τα διασπειρόμενα δισκία Madopar είναι ιδιαίτερος κατάλληλα για ασθενείς με δυσφαγία (δυσκολίες κατάποσης) ή σε καταστάσεις που απαιτείται μια ταχύτερη έναρξη δράσης π.χ σε ασθενείς που υποφέρουν από πρωινή και απογευματινή ακινησία ή οι οποίοι εκδηλώνουν καθυστερημένα on-off φαινόμενα.

Στους ασθενείς που εμφανίζουν ευρεία διακύμανση της δράσης του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της ημέρας (φαινόμενα "on-off"), συνιστάται η χορήγηση ή συχνότερων ή αντίστοιχα μικρότερων απλών δόσεων ή κατά προτίμηση η χορήγηση του Madopar Καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Η εναλλαγή από την απλή μορφή Madopar προς το Madopar Καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι καλύτερα να γίνει από τη μία ημέρα στην άλλη ξεκινώντας από την πρώτη πρωινή δόση και διατηρώντας την ίδια ημερήσια δόση και την ίδια συχνότητα λήψεων με την απλή μορφή Madopar.

Μετά από 2 έως 3 ημέρες, η δοσολογία πρέπει βαθμιαία να αυξάνεται περίπου κατά 50%, λαμβάνοντας υπόψη τη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα αυτής της ειδικής δοσολογικής μορφής.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η κατάστασή τους μπορεί να χειροτερέψει παροδικά.

Εξαιτίας των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων του Madopar Καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης, καθυστερεί η εμφάνιση της μέγιστης δράσης, η δε λανθάνουσα περίοδος από την έναρξη της δράσης ανέρχεται σε περίπου 3 ώρες. Το κλινικό αποτέλεσμα μπορεί να επιτευχθεί ταχύτερα, χορηγώντας Madopar Καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης συγχρόνως με απλή μορφή Madopar ή Madopar διασπειρόμενα δισκία. Αυτό μπορεί να αποδειχθεί ειδικά χρήσιμο για την πρώτη πρωινή δόση η οποία κατά προτίμηση πρέπει να είναι κάπως υψηλότερη από τις επόμενες ημερήσιες δόσεις. Η ατομική προσαρμογή στο Madopar Καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης πρέπει να γίνει αργά και προσεκτικά, με διαλείμματα τουλάχιστον 2 έως 3 ημερών μεταξύ κάθε αλλαγής της δόσης.

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν νυκτερινή ακινησία, έχουν αναφερθεί θετικά αποτελέσματα μετά από σταδιακή αύξηση της τελευταίας βραδινής δόσης μέχρι και 3 καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης Madopar κατά την κατάκλιση.

Η υπερανταπόκριση προς το Madopar Καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης (δυσκινησία) μπορεί να ελεγχθεί μάλλον με αύξηση των διαλειμμάτων μεταξύ των χορηγήσεων παρά με μείωση των απλών δόσεων.

Σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης προς το Madopar Καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι προτιμότερο να χορηγηθεί εκ νέου η προηγούμενη θεραπεία με Madopar δισκία ή Madopar διασπειρόμενα δισκία.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για πιθανά ανεπιθύμητα ψυχιατρικά συμπτώματα.

Νεφρική ανεπάρκεια: Τόσο η λεβοντόπα όσο και η βενσεραζίδη μεταβολίζονται εκτεταμένα και ποσοστό μικρότερο του 10% της λεβοντόπα αποβάλλεται αμετάβλητο από τους νεφρούς. Ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη μείωση της δόσης σε περίπτωση ήπιας ή μέτριας νεφρικής ανεπάρκειας. Δεν είναι διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Το Madopar είναι καλά ανεκτό από ουραιμικούς ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.

Ηπατική ανεπάρκεια: Η λεβοντόπα μεταβολίζεται κυρίως από την αποκαρβοξυλάση του αρωματικού οξέος η οποία είναι παρούσα σε αφθονία στο γαστρεντερικό σωλήνα, στους νεφρούς και την καρδιά επιπροσθέτως του ήπατος. Δεν είναι διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

4.3 Αντενδείξεις

-Το Madopar δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη λεβοντόπα ή στη βενσεραζίδη.

-Το Madopar δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ενδοκρινολογική, νεφρική ή ηπατική διαταραχή, καρδιακές διαταραχές, κακόηθες μελάνωμα, ψυχιατρικές νόσους με ψυχώσεις ή γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

-Το Madopar δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς κάτω των 25 ετών (η σκελετική ανάπτυξη πρέπει να έχει ολοκληρωθεί).

Το Madopar δεν πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία απουσία κατάλληλης αντισύλληψης (βλέπε παρ. 4.6 “Κύηση και γαλουχία”).

Εάν μία γυναίκα που λαμβάνει Madopar καταστεί έγκυος το φάρμακο πρέπει να διακοπεί (καθ’ υπόδειξη του θεράποντος γιατρού).

-Το Madopar δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με μη-εκλεκτικούς αναστολείς της Μονοαμινοοξειδάσης (ΜΑΟ). Ωστόσο, εκλεκτικοί ΜΑΟ-Β αναστολείς, όπως η σελεργιλίνη, και η ρασαγιλίνη ή εκλεκτικοί ΜΑΟ-Α αναστολείς, όπως η μοκλοβεμίδη, δεν αντενδείκνυνται.

Ο συνδυασμός των ΜΑΟ-Α και ΜΑΟ-Β αναστολέων είναι ισοδύναμος με τη μη-εκλεκτική αναστολή ΜΑΟ και για το λόγο αυτό δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με το Madopar (βλέπε παρ. 4.5 “Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης”).

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μπορεί να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ευαίσθητους ασθενείς. Συνιστάται η τακτική μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοικτής γωνίας επειδή θεωρητικά η λεβοντόπα έχει τη δυνατότητα να αυξήσει την ενδοφθάλμια πίεση. Η κατάθλιψη μπορεί να είναι μέρος της κλινικής εικόνας παρκινσονικών ασθενών αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Madopar.

Προσοχή πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με ιστορικό γαστρικού έλκους ή οστεομαλάκυνσης.

Αν για κάποιο ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με λεβοντόπα απαιτηθεί η χορήγηση αναισθητικού για γενική αναισθησία, το κανονικό δοσολογικό σχήμα του Madopar πρέπει να συνεχιστεί μέχρι τη στιγμή του χειρουργείου, εκτός από την περίπτωση που πρέπει να χορηγηθεί αλοθάνιο. Επί γενικής αναισθησίας με αλοθάνιο η θεραπεία με Madopar θα πρέπει να σταματά 12 έως 48 ώρες πριν από κάθε χειρουργική επέμβαση γιατί μπορεί να εμφανιστούν διακυμάνσεις στην αρτηριακή πίεση και/ή αρρυθμίες σε ασθενείς που λαμβάνουν Madopar. Μετά τη χειρουργική επέμβαση, ξαναρχίζει η θεραπεία με Madopar, ενώ η δοσολογία αυξάνεται βαθμιαία στο πριν από τη χειρουργική επέμβαση επίπεδο.

Το Madopar δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα. Απότομη διακοπή μπορεί να οδηγήσει σε κατάσταση παρόμοια με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (υπερπυρεξία και μυϊκή δυσκαμψία, πιθανές ψυχολογικές διαταραχές και αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατινίνης στον ορό), τα οποία μπορεί να αποβούν απειλητικά για τη ζωή. Εάν εμφανιστεί ο συνδυασμός των συμπτωμάτων αυτών, ο ασθενής πρέπει να είναι υπό ιατρική παρακολούθηση, εάν είναι απαραίτητο στο νοσοκομείο

και να του δοθεί γρήγορη και κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει, μετά από κατάλληλη αξιολόγηση, και επανάληψη της θεραπείας με Madopar.

Η λεβοντόπα έχει συσχετισθεί με υπνηλία και επεισόδια αιφνίδιας έναρξης του ύπνου. Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί αιφνίδια έναρξη του ύπνου κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων, σε μερικές περιπτώσεις χωρίς να γίνει αντιληπτή ή χωρίς προειδοποιητικές ενδείξεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν για την παρενέργεια αυτή και πρέπει να τους δοθούν οδηγίες να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεβοντόπα. Οι ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν υπνηλία και/ή επεισόδιο αιφνίδιας έναρξης ύπνου, πρέπει να απέχουν από την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων. Επιπλέον, πρέπει να εξετασθεί μείωση της δοσολογίας ή διακοπή της θεραπείας.

Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές

Έχει αναφερθεί παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια, αυξημένη γενετήσια ορμή και υπερσεξουαλικότητα σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με ντοπαμινεργικούς αγωνιστές για τη Νόσο Πάρκινσον. Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση του Madopar, το οποίο δεν είναι ντοπαμινεργικός αγωνιστής, με αυτά τα συμβάματα. Ωστόσο, συνιστάται προσοχή καθώς το Madopar είναι ντοπαμινεργικό φάρμακο.

Εργαστηριακοί έλεγχοι

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιούνται έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας και των παραμέτρων του αίματος.

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να κάνουν συχνά μετρήσεις σακχάρου του αίματος και η δόση των αντιδιαβητικών παραγόντων πρέπει να προσαρμόζεται στα επίπεδα του σακχάρου του αίματος.

Πιθανότητα εθισμού ή κατάχρησης

Μια μικρή υποομάδα παρκινσονικών ασθενών υποφέρουν από νοητική διαταραχή και διαταραχή της συμπεριφοράς η οποία μπορεί άμεσα να αποδοθεί στη λήψη αυξημένων ποσοτήτων φαρμακευτικής αγωγής αντίθετων προς την σχετική ιατρική συμβουλή, και οι οποίες υπερβαίνουν κατά πολύ τις δόσεις που απαιτούνται για τη θεραπεία των κινητικών δυσλειτουργιών τους.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Σύγχρονη χορήγηση του αντιχολινεργικού φαρμάκου τριεξυφενιδύλη με την απλή μορφή Madopar μειώνει την ταχύτητα, αλλά όχι την έκταση απορρόφησης της λεβοντόπα. Η τριεξυφενιδύλη δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της λεβοντόπα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με το Madopar Καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Σύγχρονη χορήγηση αντιόξινων με Madopar Καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης μειώνει την έκταση απορρόφησης της λεβοντόπα κατά 32%.

Ο θειικός σίδηρος μειώνει τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και την AUC της λεβοντόπα κατά 30-50%. Οι φαρμακοκινητικές αλλαγές που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της σύγχρονης χορήγησης θειικού σιδήρου εμφανίζονται να είναι κλινικά σημαντικές σε μερικούς αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς.

Η μετοκλοπραμίδη αυξάνει το ποσοστό απορρόφησης της λεβοντόπα.

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της λεβοντόπα και των ακόλουθων ουσιών: βρωμοκρυπτίνη, αμανταδίνη, σελεγιλίνη και δομπεριδόνη.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Η θεραπεία με νευροληπτικά, οπιοειδή και αντιυπερτασικά που περιέχουν ρεζεργπίνη αναστέλλει τη δράση του Madopar.

Η δράση της Levodopa μπορεί να εξουδετερωθεί με βιταμίνη B₆. Ο ανταγωνισμός αυτός δε συμβαίνει εάν η λεβοντόπα συνδυάζεται με αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης. Επομένως, το Madopar μπορεί να χορηγείται συγχρόνως με πολυβιταμινούχα που περιλαμβάνουν βιταμίνη B₆.

Εάν το Madopar χορηγηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν μη αναστρέψιμους μη-εκλεκτικούς αναστολείς MAO, θα πρέπει η θεραπεία με Madopar να ξεκινήσει τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά τη διακοπή του αναστολέα MAO. Διαφορετικά είναι πιθανό να παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υπερτασικές κρίσεις (βλέπε παρ. 4.3 “Αντενδείξεις”). Εκλεκτικοί MAO-B αναστολείς, όπως η σελεγιλίνη και η ρασαγιλίνη και εκλεκτικοί MAO-A αναστολείς, όπως η μοκλοβεμίδη, μπορούν να συνταγογραφηθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Madopar. Συνιστάται να γίνεται ξανά ρύθμιση της δόσης με λεβοντόπα ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και την ανοχή. Ο συνδυασμός αναστολέων MAO-A και MAO-B είναι ισοδύναμος με τη μη-εκλεκτική MAO αναστολή και για το λόγο αυτό ο συνδυασμός δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με το Madopar (βλέπε παρ. 4.3 “Αντενδείξεις”).

Το Madopar δεν πρέπει να χορηγείται συγχρόνως με συμπαθομιμητικά (παράγοντες όπως η επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη, ισοπροτερενόλη ή αμφεταμίνη οι οποίοι διεγείρουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα) επειδή η λεβοντόπα μπορεί να ενισχύσει τη δράση τους. Σε περίπτωση που η σύγχρονη χορήγηση είναι απαραίτητη, είναι σημαντική η στενή παρακολούθηση του καρδιαγγειακού συστήματος και η δοσολογία των συμπαθομιμητικών παραγόντων μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί.

Ο συνδυασμός με άλλους αντιπαρκινσονικούς παράγοντες (αντιχολινεργικά, αμανταδίνη και αγωνιστές της ντοπαμίνης) είναι επιτρεπτός, αν και αυτός θα ενισχύσει και τις επιθυμητές και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Μπορεί να είναι απαραίτητο να μειωθεί η δόση του Madopar ή των άλλων παραγόντων. Κατά την εισαγωγή μιας επικουρικής θεραπείας με αναστολέα COMT ίσως χρειαστεί μείωση της δόσης του Madopar. Τα αντιχολινεργικά δε θα πρέπει να διακόπτονται απότομα όταν ξεκινάει η θεραπεία με το Madopar, επειδή η λεβοντόπα χρειάζεται χρόνο για να δράσει.

Η λεβοντόπα μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα των εργαστηριακών δοκιμασιών για κατεχολαμίνες, κρεατινίνη, ουρικό οξύ και γλυκόζη.

Η δοκιμασία Coombs μπορεί να δώσει ψευδώς θετικό αποτέλεσμα σε ασθενείς που λαμβάνουν Madopar.

Η απορρόφηση της λεβοντόπα από το γαστρεντερικό σωλήνα μπορεί να είναι μειωμένη όταν το φάρμακο λαμβάνεται με γεύμα πλούσιο σε πρωτεΐνη.

Γενική αναισθησία με αλοθάνιο: Το Madopar πρέπει να διακόπτεται 12-48 ώρες πριν

από χειρουργική επέμβαση κατά την οποία απαιτείται γενική αναισθησία με αλοθάνιο καθώς μπορεί να εμφανιστούν διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης και/ή αρρυθμίες.

Για τη χορήγηση άλλων αναισθητικών για γενική αναισθησία βλ. λήμμα «4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση:

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει την πιθανότητα ανώμαλης σκελετικής ανάπτυξης του εμβρύου. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, το Madopar αντενδείκνυται εντελώς κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης (βλέπε παρ. 4.3 “Αντενδείξεις” και 5.3 «Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια»).

Εάν μία γυναίκα που λαμβάνει Madopar καταστεί έγκυος το φάρμακο πρέπει να διακοπεί (καθ’ υπόδειξη του θεράποντος γιατρού).

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας:

Επειδή δεν είναι γνωστό εάν η βενσεραζίδη περνά στο μητρικό γάλα, το Madopar δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού, διότι δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα εμφάνισης σκελετικών δυσπλασιών στα νεογνά.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Σε ασθενείς που λαμβάνουν λεβοντόπα και εμφανίζουν υπνηλία, ψυχιατρικές διαταραχές και/ή επεισόδια αιφνίδιας έναρξης ύπνου, πρέπει να γίνει σύσταση να απέχουν από την οδήγηση ή την ενασχόληση με δραστηριότητες όπου η μειωμένη εγρήγορση θα μπορούσε να θέσει αυτούς ή άλλους σε κίνδυνο σοβαρού τραυματισμού ή θανάτου (π.χ. χειρισμός μηχανημάτων), μέχρι την επίλυση αυτών των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων και της υπνηλίας (βλέπε επίσης παρ. 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: έχουν αναφερθεί αιμολυτική αναιμία, παροδική λευκοπενία και θρομβοπενία σε σπάνιες περιπτώσεις. Επομένως, όπως σε κάθε μακρόχρονη θεραπεία που περιέχει λεβοντόπα θα πρέπει να γίνονται περιοδικοί αιματολογικοί έλεγχοι, καθώς και έλεγχοι της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: Έχει αναφερθεί ανορεξία.

Ψυχιατρικές διαταραχές: Η κατάθλιψη μπορεί να είναι μέρος της κλινικής εικόνας παρκινσονικών ασθενών αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Madopar. Ανησυχία, άγχος, αϋπνία, ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις και παροδικός αποπροσανατολισμός μπορεί να εμφανιστούν ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ιστορικό τέτοιων διαταραχών.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά απώλειας ή διαταραχών της γεύσης. Σε μεταγενέστερα στάδια θεραπείας μπορεί να εμφανιστεί δυσκινησία (πχ. χορειόμορφη ή αθετωσική). Αυτές μπορούν συνήθως να σταματήσουν ή να γίνουν ανεκτές, με μείωση της δοσολογίας. Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης αγωγής, μπορεί επίσης να εμφανιστούν διακυμάνσεις στη θεραπευτική ανταπόκριση. Αυτές περιλαμβάνουν “παγώματα” (freezing episodes) και φαινόμενα τέλους-δόσης (end of dose deterioration). Τα φαινόμενα αυτά μπορεί συνήθως να εξαλειφθούν ή να γίνουν ανεκτά, με ρύθμιση της δοσολογίας και

χορήγηση μικρότερων εφάπαξ δόσεων με αυξημένη συχνότητα. Μπορεί να πραγματοποιηθεί άλλη μία απόπειρα αύξησης της δόσης επακολούθως ώστε να ενισχυθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η λεβοντόπα συσχετίζεται με υπνηλία και πολύ σπάνια έχει συσχετισθεί με υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και με επεισόδια αιφνίδιας έναρξης ύπνου.

Καρδιακές διαταραχές: μπορεί να εμφανιστούν περιστασιακά καρδιακές αρρυθμίες.
Αγγειακές διαταραχές: μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ορθοστατική υπόταση. Οι ορθοστατικές διαταραχές συνήθως βελτιώνονται μετά από μείωση της δοσολογίας του Madopar.

Διαταραχές του γαστρεντερικού: ναυτία, έμετος και διάρροια έχουν αναφερθεί με Madopar. Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό, που μπορεί να παρατηρηθούν κυρίως κατά τα πρώτα στάδια της θεραπείας, μπορούν να τεθούν υπό έλεγχο λαμβάνοντας το Madopar μαζί με λίγη τροφή ή υγρό ή με την αργή αύξηση της δοσολογίας.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθούν αλλεργικές δερματολογικές αντιδράσεις όπως κνησμός και εξάνθημα.

Έρυνες: μπορεί να εμφανιστεί παροδική αύξηση των τιμών των ηπατικών τρανσαμινασών και της αλκαλικής φωσφατάσης. Έχει αναφερθεί αύξηση της γάμμα-Γλουταμυλοτρανσφεράσης (γ-GT).

Έχουν εμφανιστεί αυξήσεις του αζώτου ουρίας του αίματος με το Madopar. Μπορεί να αλλοιωθεί το χρώμα των ούρων, αποκτώντας μια κόκκινη απόχρωση η οποία σκουραίνει κατά την παραμονή τους.

Γαστρεντερική αιμορραγία, ανάπτυξη έλκους του δωδεκαδακτύλου, υπέρταση, φλεβίτιδα, θωρακικός πόνος, δύσπνοια και παραισθησία έχουν εμφανιστεί σπάνια.

Μυϊκή σύσπαση και βλεφαρόσπασμος μπορεί να θεωρηθούν ως πρώιμα σημεία για να ληφθεί υπόψη η μείωση της δοσολογίας.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι διανοητικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων των παρανοϊκών ιδεών και ψυχωσικών επεισοδίων, με ή χωρίς ανάπτυξη τάσεων αυτοκτονίας και της άνοιας.

Εργαστηριακές δοκιμασίες: παροδικές ανωμαλίες σε εργαστηριακές δοκιμασίες, οι οποίες όμως δεν έχουν συσχετισθεί με την κλινική εικόνα της νόσου περιλαμβάνουν αύξηση στις τιμές του αζώτου ουρίας αίματος, SGOT, SGPT, LDH, χολυρεθρίνης, αλκαλικής φωσφατάσης ή πρωτεϊνικά συνδεδεμένου ιωδίου.

Έχουν αναφερθεί μειωμένη αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης, αύξηση της γλυκόζης και των λευκών αιμοσφαιρίων στον ορό, βακτήρια και αίμα στα ούρα. Συνήθως, τα επίπεδα του αζώτου ουρίας του αίματος, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος είναι χαμηλότερα μετά από χορήγηση Madopar παρά μετά από χορήγηση μόνο της levodopa, αλλά αιμολυτική αναιμία είναι πολύ σπάνια. Το Madopar μπορεί να προκαλέσει ψευδώς θετική αντίδραση για κετονικά σώματα στα ούρα όταν χρησιμοποιείται ταινία χάρτου για τον προσδιορισμό της κετονουρίας. Αυτή η αντίδραση δε θα αλλάξει βράζοντας τα δείγματα των ούρων. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να δοθούν αν χρησιμοποιηθούν μέθοδοι γλυκόζης - οξειδάσης για τον έλεγχο της γλυκοζουρίας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν ανακοινωθεί με levodopa είναι:

Νευρολογικές: αταξία, αιμωδία, αυξημένος τρόμος χεριών, μυϊκή σύσπαση, βλεφαρόσπασμος, μυϊκές κράμπες, τριγμός, ενεργοποίηση λανθάνοντος συνδρόμου HORNER.

Ψυχιατρικές: σύγχυση, υπνηλία, αϋπνία, εφιάλτες, παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις, διέγερση, άγχος, ευφορία.

Γαστρεντερικές: ξηροστομία, αίσθημα πικρής γεύσης, σιελόρροια, δυσφαγία, οδοντικός τριγμός, λόξιγγας, πόνος και δυσφορία στο επιγάστριο, δυσκοιλιότητα, διάρροια, μετεωρισμός, αίσθημα καύσου της γλώσσας.

Μεταβολικές: αύξηση ή μείωση του βάρους, οίδημα.

Καλυπτήριο σύστημα: ερύθημα, αύξηση της εφίδρωσης, σκούρος ιδρώτας, εξάνθημα, απώλεια μαλλιών.

Ουροποιογεννητικές: κατακράτηση ούρων, ακράτεια ούρων, σκούρα ούρα, πριαπισμός.

Ειδικές αισθήσεις: διπλωπία, θάμβος της όρασης, διεύρυνση στις κόρες των οφθαλμών, οφθαλμοκινητικές κρίσεις.

Άλλες: αδυναμία, λιποθυμία, κούραση, πονοκέφαλος, βράγχος φωνής, αίσθημα κακουχίας, εξάψεις, ερεθισμός, αναπνευστική ανωμαλία, κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο, κακώθες μελάνωμα.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Τα συμπτώματα και τα σημεία της υπερδοσολογίας είναι ποιοτικά παρόμοια με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Madopar στις θεραπευτικές δόσεις αλλά μπορεί να είναι μεγαλύτερης σοβαρότητας. Η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε : καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες (πχ. καρδιακές αρρυθμίες), ψυχιατρικές διαταραχές (πχ σύγχυση και αϋπνία), γαστρεντερικά συμβάματα (πχ. ναυτία και έμετο) και μη φυσιολογικές ακούσιες κινήσεις (βλ. παρ 4.8).

Αν ένας ασθενής έχει λάβει υπερβολική δόση μορφής ελεγχόμενης αποδέσμευσης (πχ. καπάκια HBS) η εμφάνιση των συμπτωμάτων και σημείων μπορεί να καθυστερήσει λόγω της καθυστερημένης απορρόφησης των δραστικών ουσιών από το στομάχι.

Θεραπεία

Συνιστάται η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και η εφαρμογή υποστηρικτικών μέτρων σύμφωνα με την κατάσταση του ασθενούς. Συγκεκριμένα οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν συμπτωματική θεραπεία καρδιαγγειακών συμβαμάτων (πχ αντιαρρυθμικά) ή συμβαμάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος (πχ. διεγερτικά του αναπνευστικού, νευροληπτικά).

Επιπροσθέτως, για τις μορφές ελεγχόμενης αποδέσμευσης η περαιτέρω απορρόφηση πρέπει να προληφθεί με κατάλληλη μέθοδο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: N04BA02

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το Madopar είναι συνδυασμός της λεβοντόπα [3-(3,4 διυδροξυφαινυλο)-L-αλανίνη] και του αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης, της βενζεραζίδης [1-DL-σερυλο-2-(2,3,4 τριυδροβενζυλο)-υδραζίνη], σε αναλογία 4 προς 1.

Η ντοπαμίνη, που δεν βρίσκεται σε επαρκείς ποσότητες στον εγκέφαλο του παρκινσονικού ασθενούς, ενεργεί σαν νευρομεταβιβαστής στα βασικά γάγγλια.

Η λεβοντόπα (INN) ή L-DOPA είναι μια ενδιάμεση ουσία που συμμετέχει στην ντοπαμινική βιοσύνθεση. Η λεβοντόπα (πρόδρομος της ντοπαμίνης) χρησιμοποιείται ως προφάρμακο για την αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης καθώς μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ενώ η ντοπαμίνη αυτή καθ' αυτή δεν μπορεί. Μόλις η λεβοντόπα εισέλθει στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), μεταβολίζεται σε ντοπαμίνη με την αρωματική L-amino acid decarboxylase.

Μετά τη χορήγηση, η λεβοντόπα γρήγορα αποκαρβοξυλιώνεται σε ντοπαμίνη, σε περιοχές εκτός και εντός του εγκεφάλου. Αποτέλεσμα αυτού είναι η περισσότερη ποσότητα της λεβοντόπα που χορηγήθηκε να μην είναι διαθέσιμη στα βασικά γάγγλια, ενώ η ντοπαμίνη που παρήχθη περιφερικά συχνά προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες. Είναι λοιπόν ιδιαίτερα επιθυμητό να ανασταλεί η εκτός εγκεφάλου αποκαρβοξυλίωση της λεβοντόπα. Αυτό επιτυγχάνεται με τη σύγχρονη χορήγηση λεβοντόπα και βενζεραζίδης, ενός περιφερικού αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης.

Το Madopar είναι συνδυασμός αυτών των 2 ουσιών σε αναλογία 4:1 - αυτή η αναλογία έχει αποδειχθεί από τις κλινικές μελέτες και τη θεραπευτική χρήση ως η βέλτιστη και είναι επομένως τόσο αποτελεσματική όσο εάν χορηγούνταν μεγαλύτερες δόσεις μόνο της λεβοντόπα.

Το Υδροδυναμικά Ισορροπημένο Σύστημα (HBS) είναι μία ειδική μορφή που παρέχει αργή αποδέσμευση των δραστικών ουσιών στο στομάχι όπου το καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης παραμένει για 3-6 ώρες. Έτσι, το σύστημα λειτουργεί ως αποθήκη του φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Απλή μορφή (Δισκία)

Η λεβοντόπα απορροφάται κυρίως στις ανώτερες περιοχές του λεπτού εντέρου και η απορρόφηση είναι ανεξάρτητη από την περιοχή.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις λεβοντόπα στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου μία ώρα μετά τη λήψη του δισκίου Madopar.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λεβοντόπα στα απλά δισκία Madopar είναι 98% (εύρος 74- 112%).

Η μέγιστη συγκέντρωση λεβοντόπα στο πλάσμα και η έκταση της απορρόφησής της (AUC) αυξάνονται αναλογικά με τη δόση (50-200 mg λεβοντόπα).

Η πρόσληψη τροφής μειώνει την ταχύτητα και το μέγεθος απορρόφησης της λεβοντόπα. Η μέγιστη συγκέντρωση της λεβοντόπα στο πλάσμα είναι κατά 30% μικρότερη και λαμβάνεται αργότερα όταν τα δισκία Madopar χορηγούνται μετά από ένα κανονικό γεύμα. Η έκταση της απορρόφησης της λεβοντόπα μειώνεται κατά 15%.

Διασπειρόμενα δισκία

Η φαρμακοκινητική της λεβοντόπα των διασπειρόμενων δισκίων Madopar σε υγιείς εθελοντές και παρκινσονικούς ασθενείς είναι πολύ παρόμοια με αυτή των απλών δισκίων Madopar, αλλά ο χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων τείνει να είναι μικρότερος μετά τη λήψη του Madopar διασπειρόμενα δισκία.

Υπάρχει μικρότερη διατομική μεταβλητότητα των παραμέτρων απορρόφησης του Madopar διασπειρόμενα δισκία.

Μορφή καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της μορφής αυτής διαφέρουν από αυτές των ήδη καθιερωμένων δοσολογικών μορφών, δισκία και διασπειρόμενα δισκία. Τα δραστικά συστατικά αποδεσμεύονται αργά στο στομάχι. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα που είναι 20-30% αυτών που επιτυγχάνονται με την απλή δοσολογική μορφή, επιτυγχάνεται περίπου 3 ώρες μετά τη λήψη. Η καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα δείχνει μακρύτερη "ημιδιάρκεια" (=χρονικό διάστημα όπου οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι ίσες ή μεγαλύτερες από τη μισή μέγιστη συγκέντρωση) από αυτή της απλής μορφής, που αποδεικνύει ιδιότητες έντονης ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Η βιοδιαθεσιμότητα του Madopar HBS είναι 50-70% αυτής της απλής μορφής και δεν επηρεάζεται από την τροφή.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της λεβοντόπα στο πλάσμα δεν επηρεάζονται από την τροφή, αλλά εμφανίζονται αργότερα (5 ώρες) όταν το Madopar καψάκια *ελεγχόμενης αποδέσμευσης* χορηγείται μετά από ένα γεύμα.

Κατανομή

Η λεβοντόπα διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μέσω ενός συστήματος μεταφοράς που εμφανίζει κινητική κορεσμού. Δε συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο όγκος κατανομής είναι 57 λίτρα. Η AUC της λεβοντόπα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι 12 % αυτής στο πλάσμα.

Σε αντίθεση με τη λεβοντόπα, η βενσεραζίδη σε θεραπευτικές δόσεις, δε διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Συγκεντρώνεται κυρίως στα νεφρά, στους πνεύμονες, στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ.

Μεταβολισμός

Η λεβοντόπα μεταβολίζεται μέσω δύο κύριων οδών (αποκαρβοξυλίωση και Ο-μεθυλίωση) και μέσω δύο δευτερευόντων (διαμίνωση και οξειδωση).

Η αποκαρβοξυλίωση του αρωματικού αμινοξέος μετατρέπει τη λεβοντόπα σε ντοπαμίνη. Τα κυριότερα τελικά προϊόντα αυτής της οδού είναι το ομοβανιλλικό οξύ και το διϋδροξυφαινυλοοξικό οξύ. Η κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράση μεθυλιώνει τη λεβοντόπα προς 3-Ο-μεθυλντόπα. Αυτός ο κύριος μεταβολίτης του πλάσματος έχει χρόνο ημιζωής της αποβολής 15 ώρες και συσσωρεύεται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτικές δόσεις του Madopar.

Η μειωμένη περιφερική αποκαρβοξυλίωση της λεβοντόπα όταν χορηγείται με βενσεραζίδη, έχει σαν αποτέλεσμα υψηλότερες συγκεντρώσεις της λεβοντόπα και του 3-Ο-μεθυλντόπα στο πλάσμα και μικρότερες συγκεντρώσεις των κατεχολαμινών (ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη) και των φαινυλοκαρβοξυλικών οξέων (ομοβανιλλικό οξύ και διϋδροξυφαινυλοοξικό οξύ) στο πλάσμα.

Η βενσεραζίδη υδροξυλιώνεται προς τριϋδροξυβενζυλοϋδραζίνη στον εντερικό βλεννογόνο και στο ήπαρ. Αυτός ο μεταβολίτης είναι ισχυρός αναστολέας της καρβοξυλάσης του αρωματικού αμινοξέος.

Αποβολή

Παρουσία της αποκαρβοξυλίωσης που αναστέλλει περιφερικά τη λεβοντόπα, ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της λεβοντόπα είναι περίπου 1,5 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής είναι λίγο μεγαλύτερος (περίπου 25%) σε ηλικιωμένους ασθενείς (65-78 ετών) με νόσο Parkinson. Η κάθαρση της λεβοντόπα από το πλάσμα είναι περίπου 430 ml/min.

Η βενσεζαρίδη αποβάλλεται σχεδόν ολοκληρωτικά μέσω μεταβολισμού. Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα (64%) και σε μικρότερο βαθμό στα κόπρανα (24%).

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Δεν είναι διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ουραιμικούς ασθενείς και ηπατοπαθείς.

Επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της λεβοντόπα

Σε μεγαλύτερης ηλικίας Παρκινσονικούς ασθενείς (65-78 ετών) τόσο ο χρόνος ημίσειας αποβολής και η τιμή της AUC της λεβοντόπα είναι περίπου 25% υψηλότερη από αυτή των νεότερων ασθενών (34-64 ετών). Η στατιστικά σημαντική επίδραση της ηλικίας είναι κλινικά αμελητέα και είναι ήσσονος σημασίας για το δοσολογικό σχήμα.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Καρκινογένεση:

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογένεσης με το Madopar.

Μεταλλαξιγένεση:

Δεν διαπιστώθηκε μεταλλαξιγένεση για το Madopar και τα δραστικά του συστατικά (λεβοντόπα και βενσεραζίδη), στη δοκιμασία Ames. Δεν είναι διαθέσιμα περαιτέρω στοιχεία.

Επίδραση στη γονιμότητα:

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες γονιμότητας σε πειραματόζωα με Madopar.

Τερατογένεση:

Οι μελέτες τερατογένεσης δεν έδειξαν τερατογόνο δράση ή επίδραση στην σκελετική ανάπτυξη σε μυς (400mg/kg), επίμυς (600mg/kg, 250mg/kg), και κονίκλους (120mg/kg, 150mg/kg).

Σε τοξικά επίπεδα δόσεων τα οποία χορηγήθηκαν στις μητέρες, αυξήθηκαν οι ενδομήτριοι θάνατοι σε κονίκλους και / ή μειώθηκε το βάρος του εμβρύου σε επίμυς.

Γενικές τοξικολογικές μελέτες σε επίμυς έδειξαν την πιθανότητα διαταραγμένης σκελετικής ανάπτυξης.

Δεν είναι διαθέσιμα άλλα σημαντικά δεδομένα από πειραματόζωα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα ΔΙΑΣΠΕΙΡΟΜΕΝΑ ΔΙΣΚΙΑ

Κιτρικό οξύ άνυδρο
Άμυλο αραβοσίτου
Κυτταρίνη μικροκρυσταλική
Μαγνήσιο στεατικό

ΔΙΣΚΙΑ

Μαννιτόλη
Ασβέστιο φωσφορικό όξινο
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Αμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο
Πολυβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό
Αιθυλοκυτταρίνη
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό C.I. 77491 E172
Πυριτικό οξύ
Δοκουσικό νάτριο

ΚΑΨΑΚΙΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

Υπρομελλόζη
Υδρογονωμένο φυτικό έλαιο
Ασβέστιο φωσφορικό όξινο
Μαννιτόλη
Τάλκης
Πολυβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό
Ινδικοκαρμίνιο E 132
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο E 172
Τιτανίου διοξείδιο E 171
Ζελατίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

Madopar διασπειρόμενα δισκία: 36 μήνες.
Madopar δισκία: 48 μήνες.
Madopar καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης: 36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δισκία: Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$. Διατηρείται τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προφυλάσσεται από την υγρασία (έγκριση 12.01.2010)

Καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης : Να φυλάσσονται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C .

Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προφυλάσσεται από την υγρασία

Διασπειρόμενα δισκία: Να φυλάσσονται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C προφυλαγμένα από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διασπειρόμενα δισκία

Φιαλίδιο 30 δισκίων (σκουρόχρωμο)

Δισκία

Φιαλίδιο 30 δισκίων (ανοικτό κόκκινο) διπλοχαραγμένων

Καψάκια

Φιαλίδιο 30 καψακίων (No. 2 πράσινο και ανοικτό μπλε)

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Τα καψάκια Madopar δεν πρέπει να ανοίγονται πριν από τη λήψη, διότι τα χαρακτηριστικά της ελεγχόμενης αποδέσμευσης μπορεί να χαθούν.

Το διασπειρόμενα δισκία Madopar πρέπει να λαμβάνονται μέσα σε μισή ώρα από τη διάλυσή τους.

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

ROCHE (HELLAS) A.E.

Αλαμάνας 4 & Δελφών

151 25 Μαρούσι, Αττική

ΤΗΛ: 210 6166100

FAX: 210 6104524

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Madopar tabs (200 + 50 mg): 93055/09/12.01.2010

Madopar cr.caps (100 + 25 mg): 5112/10.02.2011 (storage conditions)

Madopar disp.tab (100+25) mg/tab: 76814/30.10.2009

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ημερομηνία της πρώτης άδειας:

Madopar tabs (200+50)mg: 12.10.1981

Madopar caps HBS (100+25)mg: 05.02.1990

Madopar disp.tab (100+25) mg: 22.12.99

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας:

Madopar tabs: 18.09.2009

Madopar cr.caps: 09.11.2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

30.10.2009