

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Madopar 200 mg + 50 mg comprimidos

Madopar HBS 100 mg + 25 mg cápsulas de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Madopar 200 mg + 50 mg comprimidos

Cada comprimido de Madopar contém 200 mg de levodopa e 57 mg de cloridrato de benserazida (correspondente a 50 mg de benserazida).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

0,01 mg de sódio (sob a forma de docusato de sódio)

Madopar HBS 100 mg + 25 mg cápsulas de libertação prolongada

Cada cápsula de Madopar HBS (“Hydrodynamically Balanced System”) contém 100 mg de levodopa e 28,5 mg de cloridrato de benserazida (correspondente a 25 mg de benserazida).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Madopar 200 mg + 50 mg comprimidos:

Comprimido cor-de-rosa com bi-ranhura

Madopar HBS 100 mg + 25 mg cápsulas de libertação prolongada:

Cápsula de libertação prolongada

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Madopar e Madopar HBS estão indicados no tratamento de todas as formas da síndrome de Parkinson.

Madopar HBS está indicado no tratamento dos doentes que apresentam qualquer tipo de flutuações (“discinesia de pico-de-dose” e “fenómeno de fim-de-dose” – tal como acinesia noturna).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento com Madopar deve ser introduzido gradualmente. A dose deve ser determinada individualmente e titulada para otimizar o efeito terapêutico. As instruções seguintes têm, portanto, um caráter meramente informativo.

Terapêutica inicial

Nas fases iniciais da doença de Parkinson, é aconselhável iniciar o tratamento com uma dose de 50 mg + 12,5 mg de Madopar (1/4 de comprimido), três ou quatro vezes por dia. Logo que esteja confirmada a tolerabilidade do esquema terapêutico inicial, a posologia pode ser aumentada lentamente de acordo com a resposta do doente.

A otimização do efeito é geralmente conseguida com uma posologia diária de Madopar correspondente a 300-800 mg de levodopa + 75-200 mg de benserazida, fracionada em três ou mais doses. Podem ser necessárias entre 4 e 6 semanas para se atingir o efeito ótimo. Se houver necessidade de doses diárias mais elevadas, a sua progressão deve ser feita mensalmente.

Terapêutica de manutenção

A posologia média de manutenção é de 1 cápsula de Madopar HBS ou 1/2 comprimido de Madopar, 3 a 6 vezes por dia. O número de doses individuais (nunca menos de três) e a sua distribuição ao longo do dia devem estabelecer-se de acordo com as necessidades do doente.

Instruções posológicas especiais:

A posologia deve ser cuidadosamente titulada em todos os doentes. Doentes em terapêutica com outros fármacos antiparkinsonícos podem receber Madopar ou Madopar HBS. No entanto, à medida que o tratamento com Madopar ou Madopar HBS prosseguir e for surgindo o efeito terapêutico, pode ser necessário reduzir a dose dos outros fármacos ou retirá-los gradualmente.

Os doentes que apresentarem grandes flutuações de efeito ao longo do dia (fenómeno "on-off"), devem receber a dose diária fracionada em doses menores e mais frequentes, ou mudar para Madopar HBS.

A mudança para Madopar HBS é feita de preferência de um dia para o outro, começando com a dose da manhã. Inicialmente, deve manter-se a dose diária e o intervalo entre as doses utilizados para o Madopar. Ao fim de 2-3 dias, a posologia deve ser aumentada gradualmente em cerca de 50%. Os doentes devem ser informados de que o seu estado pode piorar durante a adaptação ao novo tratamento.

Devido às propriedades farmacocinéticas do Madopar HBS, o início da ação manifesta-se mais tarde. O efeito clínico pode ser conseguido mais rapidamente, administrando simultaneamente Madopar HBS e o Madopar. Este método é especialmente útil na primeira toma da manhã, a qual deve ser um pouco mais elevada do que as restantes doses diárias. A titulação individual do Madopar HBS deve ser realizada lenta e cuidadosamente, fazendo intervalos mínimos de 2-3 dias entre cada alteração de dose.

Nos doentes com acinesia noturna, têm sido obtidos bons resultados com o aumento gradual da última dose da noite para duas cápsulas de Madopar HBS, ao deitar.

Respostas exageradas ao Madopar HBS (discinesia) podem ser controladas aumentando o intervalo entre as doses, em vez de reduzir as doses individuais.

Caso a resposta ao Madopar HBS seja insuficiente, é preferível regressar ao tratamento anterior com Madopar.

Insuficiência renal

Não é considerada necessária uma redução de dose em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada (ver secções 4.3 e 5.2).

Insuficiência hepática

A segurança e eficácia de Madopar e Madopar HBS não foram estabelecidas em doentes com insuficiência hepática (ver secções 4.3 e 5.2).

Modo de administração

As cápsulas de Madopar HBS devem ser tomadas inteiras (sem abrir nem mastigar) para não perderem as suas características de libertação prolongada.

Os comprimidos de Madopar podem ser partidos de forma a facilitar a deglutição.

Sempre que possível, Madopar deve ser tomado pelo menos 30 minutos antes ou 1 hora depois das refeições, para evitar o efeito competitivo das proteínas da dieta sobre a absorção de levodopa (ver secção 4.5) e facilitar um início de ação mais rápido.

Os efeitos indesejáveis gastrointestinais, de ocorrência mais frequente nas fases iniciais do tratamento, podem ser controlados pela ingestão de Madopar com uma refeição de baixo teor proteico (por ex. biscoitos) ou uma bebida ou pelo aumento gradual da dose.

Madopar HBS pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes (incluindo amendoim ou óleo de soja) mencionados na secção 6.1.

Madopar e Madopar HBS não devem ser administrados concomitantemente com inibidores não-seletivos da monoamino oxidase (MAO) devido ao risco de crise hipertensiva (ver secção 4.4). No entanto, não está contraindicada a administração concomitante com inibidores seletivos da MAO-B, como a selegilina e rasagilina, ou com inibidores seletivos da MAO-A, como a moclobemida. A combinação de um inibidor seletivo da MAO-A com um inibidor seletivo da MAO-B é equivalente a uma inibição não-seletiva da MAO, pelo que esta combinação não deve ser administrada concomitantemente com Madopar ou com Madopar HBS (ver secção 4.5).

Madopar e Madopar HBS não devem ser administrados em doentes com doença endócrina descompensada (p. ex. feocromocitoma, hipertiroidismo, síndrome de Cushing), insuficiência renal (exceto doentes com síndrome das pernas inquietas em diálise) ou hepática descompensadas, distúrbios cardíacos (p. ex. arritmias graves e insuficiência cardíaca), doenças psiquiátricas com componente psicótico ou glaucoma de ângulo fechado.

Madopar e Madopar HBS não devem ser administrados em doentes com menos de 25 anos (o desenvolvimento do esqueleto tem de estar completo).

Madopar e Madopar HBS estão contraindicados em mulheres grávidas ou em idade fértil na ausência de contraceção eficaz (ver secção 4.6). Se surgir uma gravidez em mulheres que estejam a tomar Madopar ou Madopar HBS, o tratamento deve ser imediatamente suspenso, de acordo com a indicação do médico.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade em indivíduos suscetíveis.

É aconselhável fazer o controlo regular da pressão intraocular nos doentes com glaucoma de ângulo aberto, uma vez que a levodopa pode teoricamente aumentar a pressão intraocular.

Recomenda-se precaução quando se administra levodopa + benserazida a doentes com antecedentes de doença coronária, arritmias cardíacas ou insuficiência cardíaca (ver também secção 4.3). A função cardíaca deve ser monitorizada com especial cuidado nestes doentes, no início do tratamento e regularmente ao longo do tratamento.

Recomenda-se uma monitorização próxima de doentes com história de hipotensão ortostática ou com fatores de risco (p. ex. doentes idosos, medicação com anti-hipertensores ou com outros medicamentos com potencial de induzir hipotensão ortostática) especialmente no início do tratamento e nos aumentos de dose.

Levodopa + benserazida tem sido associada à diminuição nas contagens de células sanguíneas (p. ex. anemia hemolítica, trombocitopenia e leucopenia). Foram notificadas agranulocitose e pancitopenia em alguns casos sendo que a associação com levodopa + benserazida não pode ser estabelecida nem completamente excluída. Consequentemente, deve ser realizada uma avaliação periódica do hemograma durante o tratamento.

A depressão pode fazer parte do quadro clínico dos doentes com doença de Parkinson e também pode ocorrer nos doentes em tratamento com levodopa + benserazida. Todos os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para alterações psicológicas e depressão, com ou sem ideação suicida.

A levodopa + benserazida pode induzir uma síndrome de desregulação da dopamina resultante do uso excessivo do produto. Síndrome de desregulação da dopamina (SDD): um pequeno número de doentes sofre de perturbações cognitivas e comportamentais que podem ser diretamente atribuídas à toma de doses crescentes, à revelia do conselho médico, e excedendo as doses necessárias ao tratamento da disfunção motora.

Levodopa + benserazida não devem ser suspensos abruptamente, porque pode ser desencadeado um estado semelhante à síndrome maligna dos neurolépticos (hiperpirexia e rigidez muscular, possíveis alterações psicológicas e elevação da creatinina-fosfoquinase sérica, sinais adicionais em casos graves podem incluir mioglobulinúria, rabdomiólise e insuficiência renal aguda) que pode ser fatal. Se ocorrer uma combinação destes sintomas e sinais, o doente deverá ser mantido sob vigilância médica e, se necessário, hospitalizado, a fim de receber tratamento sintomático rápido adequado. Este tratamento pode incluir, após uma avaliação correta da situação, a retoma da terapêutica com levodopa + benserazida.

A levodopa tem sido associada a sonolência e episódios de adormecimento súbito. O adormecimento súbito durante a atividade quotidiana, em alguns casos sem quaisquer sinais prévios, tem sido notificado muito raramente. Os doentes devem ser informados no sentido de tomarem precauções quando conduzam ou utilizem máquinas durante o tratamento com levodopa. Doentes que tenham tido sonolência e/ou adormecimento súbito não devem conduzir ou utilizar máquinas potencialmente perigosas. Além disso, deve ser considerada a redução da dose ou a suspensão do tratamento (ver secção 4.7).

Perturbações do controlo do impulso

Os doentes devem ser monitorizados regularmente para o desenvolvimento de perturbações do controlo dos impulsos. Os doentes e os seus cuidadores devem estar cientes de que podem ocorrer

sintomas comportamentais de perturbações do controlo dos impulsos incluindo jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, compras ou gastos compulsivos, ingestão alimentar maciça ou perturbação do comportamento alimentar, em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos dopaminérgicos contendo levodopa, incluindo levodopa + benserazida. Recomenda-se uma revisão do tratamento caso se desenvolvam estes sintomas.

Melanoma maligno

Estudos epidemiológicos mostraram que doentes com doença de Parkinson têm um risco maior de desenvolver melanoma do que a população em geral (cerca de 2-6 vezes maior). Não é claro se o risco aumentado observado se deve à doença de Parkinson ou a outros fatores, tais como à levodopa usada no tratamento da doença de Parkinson. Consequentemente, os doentes e os seus cuidadores são aconselhados a monitorizar o aparecimento de melanomas regularmente quando se utiliza levodopa + benserazida para qualquer indicação. Idealmente, o exame periódico da pele deverá ser realizado por um profissional devidamente qualificado (p. ex. dermatologista).

Não é necessário reduzir a dose nos doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada. Madopar e Madopar HBS são bem tolerados em doentes urémicos submetidos a hemodiálise.

Doentes que apresentem melhoria dos sintomas com o tratamento com Madopar ou Madopar HBS devem reiniciar as atividades diárias gradualmente, porque a mobilização rápida pode aumentar o risco de ferimentos.

Advertências relacionadas com interações medicamentosas

Se um doente necessitar de anestesia geral, o regime posológico normal de levodopa + benserazida deve ser continuado até tão próximo da cirurgia quanto possível, exceto no caso de se utilizar halotano. Na anestesia geral com halotano, levodopa + benserazida devem ser suspensos 12-48 horas antes de uma intervenção cirúrgica, uma vez que podem ocorrer variações da pressão arterial e/ou arritmias em doentes a tomar levodopa + benserazida. A terapêutica com levodopa + benserazida pode ser retomada após a cirurgia, sendo a dose gradualmente aumentada até ao nível pré-operatório.

Caso se pretenda administrar levodopa + benserazida em doentes a receber um inibidor irreversível não-seletivo da MAO, deve ser feito um intervalo de pelo menos 2 semanas entre o final do tratamento com o inibidor da MAO e o início da terapêutica com levodopa + benserazida. De outro modo, são prováveis de ocorrer efeitos indesejáveis tais como crises hipertensivas (ver secção 4.3).

A administração concomitante de antipsicóticos com a propriedade de bloquear os recetores da dopamina, particularmente os antagonistas dos recetores D2, pode antagonizar os efeitos antiparkinsónicos de levodopa + benserazida. Consequentemente, a administração concomitante deve ser feita com cautela e os doentes cuidadosamente observados quanto à perda de efeito antiparkinsónico e agravamento dos sintomas parkinsónicos.

A administração concomitante de levodopa + benserazida com simpaticomiméticos (tais como epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, anfetaminas que estimulam o sistema nervoso simpático) pode potenciar os seus efeitos, consequentemente estas combinações não são recomendadas. Se for necessária a administração concomitante, é indispensável uma vigilância rigorosa da função cardiovascular e, eventualmente, uma redução da dose dos simpaticomiméticos.

Quando se inicia o tratamento adjuvante com um inibidor da COMT, pode ser necessário reduzir a dose de levodopa + benserazida.

Os anticolinérgicos não devem ser suspensos abruptamente quando se inicia o tratamento com levodopa + benserazida, uma vez que a levodopa só manifesta o seu efeito passado algum tempo.

A associação a anticolinérgicos, amantadina, selegilina, bromocriptina e agonistas da dopamina é permitida, porém pode intensificar tanto os efeitos desejados como os efeitos indesejados do tratamento. Poderá ser necessário reduzir a dose de levodopa + benserazida, ou do outro fármaco (ver secção 4.5).

Testes Laboratoriais

As funções hepática, renal e cardiovascular e a contagem de células sanguíneas devem ser avaliadas periodicamente durante o tratamento (ver secção 4.8).

A determinação da glicemia deve ser frequentemente realizada nos doentes diabéticos e a dosagem dos antidiabéticos ajustada em consequência.

Excipientes

Madopar contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

A administração concomitante de Madopar comprimidos com o fármaco anticolinérgico tri-hexifenidilo reduz a velocidade, mas não o grau de absorção da levodopa. A administração concomitante de tri-hexifenidilo e Madopar HBS não afeta a farmacocinética da levodopa.

A administração concomitante de antiácidos com Madopar HBS reduz em 32% o grau de absorção da levodopa.

O sulfato ferroso diminui em 30-50% a concentração plasmática máxima e a AUC da levodopa. As alterações farmacocinéticas observadas durante a administração concomitante com sulfato ferroso parecem ser clinicamente significativas apenas em alguns doentes.

A metoclopramida aumenta a velocidade de absorção da levodopa.

A domperidona pode aumentar a biodisponibilidade da levodopa, em resultado do aumento da absorção intestinal de levodopa, através da estimulação do esvaziamento gástrico.

Interações farmacodinâmicas

Neurolépticos, opioides e medicamentos anti-hipertensores contendo reserpina inibem a ação de levodopa + benserazida.

A administração concomitante de antipsicóticos com a propriedade de bloquear os recetores da dopamina, particularmente os antagonistas dos recetores D2, pode antagonizar os efeitos antiparkinsonianos de levodopa + benserazida. Consequentemente, a administração concomitante deve ser feita com cautela e os doentes cuidadosamente observados quanto à perda de efeito antiparkinsoniano e agravamento dos sintomas parkinsonianos.

Ocorreu hipotensão ortostática sintomática quando se adicionou uma combinação de levodopa e um inibidor da descarboxilase ao tratamento de doentes que tomavam medicação anti-hipertensora. A introdução de levodopa + benserazida deve fazer-se com precaução em doentes a tomar medicação anti-hipertensora. A pressão arterial deve ser monitorizada para permitir potenciais ajustes de dose ou alteração da medicação, se necessário.

A administração concomitante de levodopa + benserazida com simpaticomiméticos (tais como epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, anfetaminas que estimulam o sistema nervoso simpático) pode potenciar os seus efeitos, conseqüentemente estas combinações não são recomendadas. Se for necessária a administração concomitante, é indispensável uma vigilância rigorosa da função cardiovascular e, eventualmente, uma redução da dose dos simpaticomiméticos.

Caso se pretenda administrar levodopa + benserazida em doentes a receber um inibidor irreversível não-seletivo da MAO, deve ser feito um intervalo de pelo menos 2 semanas entre o final do tratamento com o inibidor da MAO e o início da terapêutica com levodopa + benserazida, de modo a prevenir a ocorrência de efeitos indesejáveis, nomeadamente crises hipertensivas (ver secção 4.3).

Inibidores seletivos da MAO-B, como a selegilina e rasagilina, e inibidores seletivos da MAO-A, como a moclobemida, podem ser prescritos em doentes tratados com levodopa + benserazida. Para manter a eficácia e tolerabilidade de Madopar e Madopar HBS, recomenda-se proceder ao reajustamento de dose segundo as necessidades individuais do doente. A combinação de um inibidor da MAO-A e de um inibidor da MAO-B é equivalente a uma inibição não seletiva da MAO, pelo que esta combinação não deve ser administrada concomitantemente com levodopa + benserazida (ver secção 4.3).

A associação a anticolinérgicos, amantadina, selegilina, bromocriptina e agonistas da dopamina é permitida, porém pode intensificar tanto os efeitos desejados como os efeitos indesejados do tratamento. Poderá ser necessário reduzir a dose de levodopa + benserazida ou do outro fármaco. Quando se inicia o tratamento adjuvante com um inibidor da COMT, pode ser necessário reduzir a dose de levodopa + benserazida. Os anticolinérgicos não devem ser suspensos abruptamente quando se inicia o tratamento com levodopa + benserazida, uma vez que a levodopa só manifesta o seu efeito passado algum tempo.

Foram notificados casos isolados de crises hipertensivas com o uso concomitante de antidepressivos tricíclicos.

Anestesia geral com halotano: levodopa + benserazida devem ser suspensos 12-48 horas antes de uma intervenção cirúrgica que requeira uma anestesia geral com halotano, uma vez que podem ocorrer variações da pressão arterial e/ou arritmias. Para anestésias gerais com outros anestésicos, ver secção 4.4.

A piridoxina (vitamina B6) pode ser administrada com Madopar e Madopar HBS, uma vez que a presença do inibidor da descarboxilase protege contra a transformação periférica da levodopa facilitada pela piridoxina.

Interações em testes laboratoriais

A levodopa pode afetar os resultados dos testes laboratoriais de determinação dos níveis séricos de catecolaminas, creatinina, ácido úrico e glucosúria. Os resultados dos testes da urina podem ser falsos positivos para corpos cetónicos.

O teste de Coombs pode dar um resultado falso-positivo nos doentes a tomar levodopa + benserazida.

Interações alimentares

Verifica-se uma diminuição do efeito quando Madopar é tomado com uma refeição rica em proteínas. Não estão disponíveis dados sobre a influência dos alimentos na eficácia de Madopar HBS.

A levodopa é um aminoácido neutro de cadeia longa (LNAA) e compete com os LNAAs das proteínas presentes na dieta para o transporte através da mucosa gástrica e da barreira hematoencefálica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade (ver secção 5.3).

Gravidez

Madopar e Madopar HBS estão contraindicados durante a gravidez e em mulheres em idade fértil na ausência de contraceção eficaz (ver secções 4.3 e 5.3).

Recomenda-se fazer um teste de gravidez antes do tratamento para excluir uma eventual gravidez.

Se ocorrer uma gravidez em mulheres a tomar Madopar ou Madopar HBS, o medicamento deve ser descontinuado (conforme recomendado pelo médico prescritor).

O uso seguro de Madopar e Madopar HBS durante o trabalho de parto e o parto não foi estabelecido.

Amamentação

O uso seguro de Madopar e Madopar HBS durante a amamentação não foi estabelecido.

Não se sabe se a benserazida é excretada no leite materno, mães em tratamento com Madopar ou Madopar HBS não devem amamentar, porque não pode ser excluída a possibilidade de ocorrerem malformações ósseas nos latentes.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Madopar ou Madopar HBS podem ter grande influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Doentes em tratamento com Madopar ou Madopar HBS e que apresentem sonolência e/ou episódios de adormecimento súbito devem ser informados no sentido de não conduzirem ou realizarem atividades que possam comprometer a vida dos próprios ou a de outros (utilização de máquinas, por exemplo), até que estes episódios e a sonolência sejam resolvidos (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos indesejáveis foram obtidos da experiência pós-comercialização da associação levodopa + benserazida (frequência desconhecida, não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis), com base em notificações espontâneas e casos da literatura.

As categorias de frequência são as seguintes:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sangue e do sistema linfático	
frequência desconhecida	Anemia hemolítica
	Leucopenia
	Trombocitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	
frequência desconhecida	Apetite diminuído
Perturbações do foro psiquiátrico	
frequência desconhecida	Síndrome de desregulação da dopamina
	Estado confusional
	Depressão
	Agitação*
	Ansiedade*
	Insónia*
	Alucinação*
	Delírio*
	Desorientação*
	Jogo patológico
	Libido aumentada
	Hipersexualidade
	Compras compulsivas
	Perturbação de Binge Eating (ingestão alimentar maciça)
Perturbação do comportamento alimentar	
Doenças do sistema nervoso	
frequência desconhecida	Ageusia
	Disgeusia
	Discinesia (coreiforme e atetótica)
	Flutuações na resposta terapêutica
	Fenómeno de congelamento (freezing)
	Deterioração de “fim-de-dose”
	Fenómeno on-off
	Síndrome das pernas inquietas
	Sonolência
Início súbito do sono	
Cardiopatias	
frequência desconhecida	Arritmias
Vasculopatias	

frequência desconhecida	Hipotensão ortostática
Doenças gastrointestinais	
frequência desconhecida	Náuseas
	Vômitos
	Diarreia
	Descoloração da saliva
	Descoloração da língua
	Descoloração dos dentes
	Descoloração da mucosa oral
Afeções hepatobiliares	
frequência desconhecida	Aumento das transaminases
	Aumento da fosfatase alcalina
	Aumento da gama-glutamilttransferase
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
frequência desconhecida	Prurido
	Erupção cutânea
Doenças renais e urinárias	
frequência desconhecida	Ureia sérica aumentada
	Cromatúria

* Estes efeitos podem ocorrer particularmente em doentes idosos e em doentes com história destas alterações

Perturbações do controlo dos impulsos

Podem ocorrer perturbações do controlo dos impulsos, tais como comportamentos de jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, compras ou gastos compulsivos, ingestão alimentar maciça ou ingestão compulsiva de alimentos em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos dopaminérgicos contendo levodopa, incluindo Madopar ou Madopar HBS.

Síndrome das pernas inquietas: o desenvolvimento ou agravamento (alteração dos sintomas do fim da tarde/noite para o início da tarde e fim da tarde antes da toma da seguinte dose noturna) é o efeito adverso mais comum do tratamento dopaminérgico a longo prazo.

Doenças do sistema nervoso: Numa fase avançada do tratamento pode ocorrer discinesia (por exemplo, coreiforme ou atetótica). Habitualmente, a redução da posologia permite eliminar ou tornar os sintomas toleráveis. Com o tratamento prolongado podem também surgir flutuações da resposta terapêutica. Estas incluem congelamento, deterioração de “fim-de-dose” e efeito “on-off”. Habitualmente consegue-se eliminar estes efeitos ou torná-los toleráveis ajustando a posologia e administrando doses menores com maior frequência. Posteriormente, pode tentar-se aumentar de novo a dosagem para intensificação do efeito terapêutico. Madopar e Madopar HBS estão associados a sonolência e têm sido associados muito raramente a sonolência excessiva durante a atividade quotidiana e a episódios de início súbito de sono.

Perturbações vasculares: Perturbações ortostáticas melhoram habitualmente com a redução da dose de Madopar ou Madopar HBS.

Doenças gastrointestinais: Efeitos gastrointestinais indesejáveis, que podem aparecer sobretudo nas fases iniciais do tratamento, podem ser controlados se o medicamento for tomado com uma refeição de baixo teor proteico ou uma bebida ou se a posologia for aumentada lentamente.

Exames complementares de diagnóstico: A urina pode apresentar alteração de cor, adquirindo habitualmente uma coloração avermelhada que depois escurece. Outros líquidos ou tecidos corporais, incluindo a saliva, a língua, os dentes e a mucosa oral, também podem apresentar alteração de cor ou manchas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

Os sintomas e sinais de sobredosagem são qualitativamente semelhantes aos efeitos adversos de Madopar e Madopar HBS em doses terapêuticas, mas podem ser de maior gravidade. A sobredosagem pode conduzir a: efeitos adversos cardiovasculares (ex. arritmias cardíacas), perturbações psiquiátricas (p. ex. confusão e insónia), efeitos gastrointestinais (p. ex. náuseas e vómitos) e movimentos involuntários anormais (ver secção 4.8).

Caso o doente tenha tomado uma dose excessiva de Madopar HBS, a ocorrência de sinais e sintomas pode ser mais tardia devido à absorção retardada das substâncias ativas a partir do estômago.

Tratamento

Monitorizar os sinais vitais do doente e instituir medidas de suporte conforme indicado consoante o estado clínico do doente. Em particular, os doentes podem necessitar de tratamento sintomático para os efeitos cardiovasculares (p. ex. antiarrítmicos) ou para os efeitos ao nível do sistema nervoso central (p. ex. estimulantes respiratórios, neurolépticos).

Adicionalmente, para a forma farmacêutica de libertação prolongada deve-se impedir mais absorção utilizando um método apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.5.2 Sistema Nervoso Central. Antiparkinsonianos.

Dopaminomiméticos

Código ATC: N04BA02

A dopamina, que atua como neurotransmissor cerebral, não se encontra em quantidade suficiente nos gânglios basais nos doentes parkinsonianos. A levodopa (DCI) ou L-DOPA (3,4-dihidroxi L-fenilalanina) é um intermediário da síntese da dopamina. A levodopa (precursor da dopamina) é usado como pró-fármaco para aumentar os níveis de dopamina, já que consegue atravessar a barreira hematoencefálica enquanto que a dopamina não o faz. Uma vez no sistema nervoso central (SNC) é metabolizada em dopamina pela descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos.

Depois de ser administrada, a levodopa é rapidamente descarboxilada em dopamina, tanto nos tecidos cerebrais como nos tecidos extracerebrais. Como consequência, a maior parte da levodopa administrada não chega a atingir os gânglios basais e a dopamina produzida a nível periférico causa frequentemente efeitos indesejáveis. Há, portanto, toda a vantagem em inibir a descarboxilação extracerebral da levodopa, o que é conseguido pela administração simultânea com benserazida, um inibidor periférico da descarboxilase.

Madopar e Madopar HBS são associações destas duas substâncias na relação de 4:1 – os estudos clínicos e a utilização terapêutica demonstraram que esta é a relação ideal – que apresenta uma eficácia idêntica à obtida com doses mais elevadas de levodopa isoladamente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Madopar 200 mg + 50 mg comprimidos

A levodopa é essencialmente absorvida na parte superior do intestino delgado, e a absorção é aí independente do local. As concentrações plasmáticas máximas de levodopa são alcançadas cerca de 1 hora depois da ingestão de Madopar.

A concentração plasmática máxima de levodopa e a quantidade de levodopa absorvida (AUC) aumentam proporcionalmente com a dose (50-200 mg de levodopa).

A ingestão de alimentos reduz a velocidade e grau de absorção de Madopar. O pico da concentração plasmática de levodopa é 30% menor e ocorre mais tarde quando Madopar é administrado após uma refeição padrão. Os alimentos reduzem em 15% o grau de absorção da levodopa.

Madopar HBS 100 mg + 25 mg cápsulas de libertação prolongada

As propriedades farmacocinéticas do Madopar HBS diferem das do Madopar. As substâncias ativas são libertadas lentamente no estômago. As concentrações plasmáticas máximas de levodopa, que são 20-30% das obtidas com o Madopar, são alcançadas cerca de 3 horas após a administração. A curva concentração plasmática/tempo apresenta uma “semiduração” (período de tempo em que as concentrações plasmáticas são iguais ou superiores a metade da concentração máxima) mais longa do que com Madopar, o que é indicativo das acentuadas propriedades de libertação prolongada. A biodisponibilidade do Madopar HBS é 50-70% da do Madopar e não é afetada pela presença de alimentos. As concentrações plasmáticas máximas de levodopa também não são afetadas pela presença de alimentos, mas ocorrem mais tarde (5 horas) após administração pós-prandial do Madopar HBS.

Distribuição

A levodopa atravessa a mucosa gástrica e a barreira hematoencefálica por meio de um mecanismo de transporte ativo saturável. Não se liga às proteínas plasmáticas e o seu volume de distribuição é de 57 litros. A AUC da levodopa no líquido cerebrospinal corresponde a 12% da AUC no plasma.

Contrariamente à levodopa, a benserazida administrada em doses terapêuticas não atravessa a barreira hematoencefálica. Concentra-se essencialmente nos rins, pulmões, intestino delgado e fígado.

Biotransformação

A levodopa é metabolizada por duas vias metabólicas principais (a descarboxilação e a O-metilação) e por duas vias metabólicas menores (a transaminação e a oxidação).

A descarboxilação da levodopa, que resulta na formação de dopamina, ocorre com a ajuda da descarboxilase dos aminoácidos aromáticos, que estão presentes em abundância no trato intestinal, nos rins e no coração, para além do fígado. Os principais produtos de degradação desta via metabólica são o ácido homovanílico e o ácido dihidroxifenilacético.

A catecol-O-metiltransferase converte a levodopa em 3-O-metildopa. Este metabolito principal do plasma tem uma semivida de eliminação de 15 horas e acumula-se nos doentes que recebem doses terapêuticas de Madopar.

A redução da descarboxilação periférica da levodopa quando é administrada com a benserazida, traduz-se num aumento dos níveis plasmáticos da levodopa e da 3-O-metildopa e numa diminuição dos níveis plasmáticos das catecolaminas (dopamina, noradrenalina) e dos ácidos fenolcarboxílicos (ácido homovanílico, ácido di-hidroxifenilacético).

A benserazida é hidroxilada em tri-hidroxibenzil-hidrazina na mucosa intestinal e no fígado. Este metabolito é um inibidor potente da descarboxilase dos aminoácidos aromáticos.

Eliminação

Na presença de inibição periférica da levodopa-descarboxilase, a semivida de eliminação da levodopa é cerca de 1,5 horas. A semivida de eliminação é ligeiramente mais longa (cerca de 25%) nos doentes geriátricos (65-78 anos) com doença de Parkinson (ver "Efeito da idade na farmacocinética da levodopa"). A depuração plasmática da levodopa é cerca de 430 ml/min.

A benserazida é quase inteiramente eliminada sob a forma de metabolitos. Os metabolitos são excretados essencialmente na urina (64%) e em menor quantidade nas fezes (24%).

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência renal

Não existem dados de farmacocinética com levodopa em doentes com insuficiência renal. A levodopa e a benserazida são ambas extensamente metabolizadas e menos de 10% da levodopa é excretada inalterada pelos rins. Não é considerado necessário reduzir a dose no caso de insuficiência renal ligeira ou moderada (ver secção 4.2). Madopar e Madopar HBS são bem tolerados em doentes urémicos submetidos a hemodiálise.

Insuficiência hepática

Não existem dados de farmacocinética com levodopa em doentes com insuficiência hepática.

Não existem dados de farmacocinética em doentes urémicos e hepáticos.

Efeito da idade na farmacocinética da levodopa

A semivida de eliminação e a AUC da levodopa são cerca de 25% mais elevadas nos doentes com doença de Parkinson mais idosos (65-78 anos) do que nos doentes mais jovens (34-64 anos). O efeito estatisticamente significativo da idade é clinicamente insignificante e de menor importância para o quadro posológico.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos para avaliação do potencial carcinogénico da levodopa e benserazida, separadamente ou em associação.

A levodopa e benserazida, separadamente ou em associação, não foram mutagénicas no teste de Ames.

Não foram realizados estudos de fertilidade em animais com a associação levodopa / benserazida.

Os estudos de teratogenicidade realizados com a associação levodopa / benserazida (4:1) não evidenciaram efeitos teratogénicos ou efeitos no desenvolvimento do esqueleto em ratinhos, ratos e coelhos.

Em doses materno-tóxicas, observou-se aumento de mortes intrauterinas (coelhos) e/ou diminuição do peso fetal (ratos).

Estudos de toxicidade de dose repetida em ratos com administração da associação levodopa / benserazida (4:1) evidenciaram a possibilidade de alteração do desenvolvimento do esqueleto.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Madopar 200 mg + 50 mg comprimidos

Manitol (E421)
Hidrogenofosfato de cálcio
Celulose microcristalina
Amido pré-gelificado
Crospovidona
Etilcelulose (E462)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Sílica coloidal anidra
Docusato sódico
Estearato de magnésio

Madopar HBS 100 mg + 25 mg cápsulas de libertação prolongada

Enchimento capsular
Hipromelose
Óleo vegetal hidrogenado
Hidrogenofosfato de cálcio
Manitol (E421)
Povidona K30
Talco

Estearato de magnésio

Invólucro capsular:

Gelatina

Indigotina (E132)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Madopar 200 mg + 50 mg comprimidos

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem.

Manter o frasco bem fechado, para proteger da humidade.

Madopar HBS 100 mg + 25 mg cápsulas de libertação prolongada

Não conservar acima de 30° C.

Conservar na embalagem de origem.

Manter o frasco bem fechado, para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Madopar 200 mg + 50 mg comprimidos

Frasco de vidro âmbar tipo III com fecho roscado de polietileno com dessecante incluído.

Embalagens de 20 e 30 comprimidos.

Madopar HBS 100 mg + 25 mg cápsulas de libertação prolongada

Frasco de vidro âmbar tipo III com fecho de polietileno com dessecante incluído. Embalagens de

30 cápsulas de libertação prolongada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Farmacêutica Química, Lda.

Estrada Nacional 249-1

2720-413 Amadora

Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Madopar 200 mg + 50 mg comprimidos

Nº de registo: 8557926 - 20 comprimidos, 200 mg + 50 mg, frasco de vidro âmbar tipo III.

Nº de registo: 8557900 - 30 comprimidos, 200 mg + 50 mg, frasco de vidro âmbar tipo III.

Madopar HBS 100 mg + 25 mg cápsulas de libertação prolongada

Nº de registo: 8402933 – 30 cápsulas de libertação prolongada, 100 mg + 25 mg, frasco de vidro âmbar tipo III.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Madopar 200 mg + 50 mg comprimidos

Data da primeira autorização: 07 janeiro 1983

Data de revisão: 21 setembro 1998

Data da última renovação: 28 de outubro de 2024

Madopar HBS 100 mg + 25 mg cápsulas de libertação prolongada

Data da primeira autorização: 16 dezembro 1988

Data da última renovação: 28 de outubro de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

28 de outubro de 2024

Folheto informativo: Informação para o doente

Madopar 200 mg + 50 mg comprimidos

Madopar HBS 100 mg + 25 mg cápsulas de libertação prolongada

levodopa + benserazida (sob a forma de cloridrato)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Madopar/Madopar HBS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Madopar/Madopar HBS
3. Como tomar Madopar/Madopar HBS
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Madopar/Madopar HBS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Madopar/Madopar HBS e para que é utilizado

Madopar e Madopar HBS estão indicados no tratamento de todas as formas da síndrome de Parkinson.

Madopar HBS está indicado no tratamento dos doentes que apresentam qualquer tipo de flutuações ("discinesia de pico-de-dose" e "fenómeno de fim-de-dose" – tal como imobilidade noturna).

2. O que precisa de saber antes de tomar Madopar/Madopar HBS

Não tome Madopar/Madopar HBS:

- se tem alergia à levodopa ou à benserazida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a tomar inibidores não-seletivos da monoamino oxidase (MAO) ou uma combinação de um inibidor da MAO-A com um inibidor da MAO-B devido ao risco de crise hipertensiva.
- se sofre de doença endócrina descompensada (p. ex. feocromocitoma, hipertiroidismo, síndrome de Cushing), insuficiência renal (exceto doentes com síndrome das pernas inquietas em diálise) ou hepática descompensadas, doença cardíaca (p. ex. arritmias graves e insuficiência cardíaca), doenças psiquiátricas com componente psicótico ou glaucoma de ângulo fechado.
- se tem menos de 25 anos de idade (o desenvolvimento do esqueleto tem de estar completo).
- se está grávida, ou em idade fértil na ausência de contraceção eficaz. Se surgir uma gravidez durante o tratamento com Madopar ou Madopar HBS, o tratamento deve ser imediatamente suspenso, de acordo com a indicação do seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Madopar/Madopar HBS.

Em indivíduos suscetíveis podem ocorrer reações de hipersensibilidade (alergia).

Nos doentes com glaucoma de ângulo aberto, é aconselhável fazer um controlo regular da pressão intraocular, porque a levodopa pode teoricamente aumentar a pressão intraocular.

Recomenda-se precaução quando se administra levodopa + benserazida a doentes com antecedentes de doença coronária, arritmias cardíacas ou insuficiência cardíaca. A função cardíaca deve ser monitorizada com especial cuidado nestes doentes, no início do tratamento e regularmente ao longo do tratamento.

Recomenda-se uma monitorização próxima de doentes com história de hipotensão ortostática ou com fatores de risco (p. ex. doentes idosos, medicação com anti-hipertensores ou com outros medicamentos com potencial de induzir hipotensão ortostática - redução excessiva da pressão arterial ao adotar-se a posição vertical) especialmente no início do tratamento e nos aumentos de dose.

Madopar e Madopar HBS têm sido associados a diminuição nas contagens de células sanguíneas (p. ex. anemia hemolítica, trombocitopenia e leucopenia). Deve ser realizada uma avaliação periódica do hemograma durante o tratamento.

Pode ocorrer depressão nos doentes em tratamento com Madopar ou Madopar HBS, pelo que é necessária uma vigilância médica rigorosa. Todos os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para alterações psicológicas e depressão, com ou sem pensamentos de suicídio.

Um pequeno número de doentes sofre de uma perturbação comportamental (síndrome de desregulação da dopamina) que pode ser diretamente atribuída à toma de quantidades crescentes e excessivas de medicação contra o aconselhamento médico. Deve seguir sempre as recomendações do seu médico quanto à forma de fazer o seu tratamento com Madopar ou Madopar HBS.

Madopar e Madopar HBS não devem ser suspensos abruptamente, porque pode ser desencadeado um estado semelhante à síndrome maligna dos neurolépticos (aumento da temperatura e rigidez muscular, possíveis alterações psicológicas e elevação da creatinina-fosfoquinase sérica, sinais adicionais e casos graves podem incluir alterações da urina (mioglobinúria), destruição muscular (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda) que pode ser fatal. Se ocorrer uma combinação destes sintomas e sinais, o doente deve ser mantido sob vigilância médica e, se necessário, hospitalizado, a fim de receber tratamento sintomático rápido adequado. Este tratamento pode incluir, após uma avaliação correta da situação, a retoma da terapêutica com Madopar ou Madopar HBS.

Durante o tratamento com Madopar e Madopar HBS, tome especial cuidado quando conduzir ou utilizar máquinas. Se já teve algum episódio de sonolência excessiva e/ou adormecimento súbito, não deve conduzir e utilizar máquinas potencialmente perigosas (Ver na secção 2 "Condução de veículos e utilização de máquinas"). Além disso, pode ser necessário diminuir a dose ou suspender o tratamento.

Os doentes devem ser monitorizados regularmente para o desenvolvimento de perturbações do controlo do impulso. Os doentes e os seus cuidadores devem estar cientes de que podem ocorrer sintomas comportamentais de perturbações do controlo dos impulsos incluindo jogo patológico, aumento da libido (desejo sexual) e hipersexualidade, compras ou gastos compulsivos, ingestão de quantidades exageradas de alimentos ou ingestão compulsiva de alimentos.

Os doentes e os seus cuidadores são aconselhados a vigiar o aparecimento de novos sinais ou nódulos na pele ou alterações das características dos existentes, regularmente quando se utiliza Madopar ou Madopar HBS. Idealmente, o exame periódico da pele deverá ser realizado por um profissional devidamente qualificado (p. ex. dermatologista).

Devem ser realizados exames regulares da função hepática, renal, cardiovascular e da contagem de células sanguíneas.

Nos doentes diabéticos a glicemia deve ser determinada com frequência e a dose dos fármacos antidiabéticos ajustada em conformidade.

Os doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada não necessitam de uma dose inferior à habitual. Madopar e Madopar HBS são bem tolerados em doentes urémicos submetidos a hemodiálise.

Doentes que apresentem melhoria dos sintomas com o tratamento com Madopar ou Madopar HBS devem reiniciar as atividades diárias gradualmente, porque a mobilização rápida pode aumentar o risco de ferimentos.

Outros medicamentos e Madopar/Madopar HBS

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

A administração simultânea de Madopar e do medicamento anticolinérgico, tri-hexifenidilo, reduz a velocidade, mas não o grau de absorção da levodopa. Tomar simultaneamente tri-hexifenidilo e Madopar HBS não afeta a ação da levodopa.

A utilização simultânea de antiácidos com Madopar HBS reduz em 32% o grau de absorção da levodopa.

A quantidade de levodopa disponível no seu organismo é diminuída em 30-50% com a utilização de sulfato ferroso. Esta situação parece ser clinicamente significativa apenas em alguns doentes.

A metoclopramida aumenta a velocidade de absorção da levodopa.

A domperidona pode aumentar a biodisponibilidade da levodopa, em resultado do aumento da absorção intestinal de levodopa, devido à estimulação do esvaziamento gástrico.

A ação do Madopar ou Madopar HBS é inibida por neurolépticos, opioides e medicamentos anti-hipertensores contendo reserpina.

Recomenda-se cautela em doentes que tomem alguns antipsicóticos (com a propriedade de bloquear os recetores da dopamina, particularmente os antagonistas dos recetores D2) com Madopar ou Madopar HBS. Os doentes devem ser cuidadosamente observados para detetar perdas de efeito antiparkinsoniano e agravamento dos sintomas parkinsonianos.

A introdução de Madopar ou Madopar HBS deve fazer-se com precaução em doentes a tomar medicação anti-hipertensora. A pressão arterial deve ser monitorizada para permitir potenciais ajustes de dose ou alteração da medicação, se necessário.

Madopar e Madopar HBS não devem ser tomados em simultâneo com medicamentos que estimulam o sistema nervoso simpático (simpaticomiméticos tais como epinefrina, norepinefrina, isoproterenol ou anfetaminas), porque a levodopa pode aumentar a atividade destes medicamentos. Se for necessária a utilização em simultâneo, é indispensável uma vigilância rigorosa da função cardiovascular e, eventualmente, uma redução da dose dos medicamentos simpaticomiméticos.

Caso se pretenda administrar Madopar ou Madopar HBS em doentes em tratamento com um inibidor irreversível não-seletivo da MAO, deve ser feito um intervalo de pelo menos 2 semanas entre o final do tratamento com o inibidor da MAO e o início do tratamento com Madopar ou Madopar HBS, de modo a prevenir a ocorrência de efeitos indesejáveis, nomeadamente crises hipertensivas (ver na secção 2 "Não tome Madopar/Madopar HBS").

Os doentes tratados com Madopar ou Madopar HBS podem receber inibidores seletivos da MAO-B, como a selegilina e rasagilina, e inibidores seletivos da MAO-A, como a moclobemida. Para manter a eficácia e tolerabilidade de levodopa + benserazida, recomenda-se o reajustamento de dose segundo as necessidades individuais do doente. A combinação de um inibidor da MAO-A e de um inibidor da MAO-B é equivalente a uma inibição não seletiva da MAO, pelo que esta combinação não deve ser utilizada em conjunto com levodopa + benserazida (ver na secção 2 "Não tome Madopar/Madopar HBS").

A associação a anticolinérgicos, amantadina, selegilina, bromocriptina e agonistas da dopamina é permitida, podendo, no entanto, aumentar tanto os efeitos desejados como os efeitos indesejados do tratamento. Poderá ser necessário reduzir a dose de Madopar ou Madopar HBS ou do outro medicamento. Quando se inicia o tratamento adjuvante com um inibidor da COMT, pode ser necessário reduzir a dose de Madopar ou Madopar HBS. Os anticolinérgicos não devem ser interrompidos repentinamente quando se inicia o tratamento com Madopar ou Madopar HBS, uma vez que a levodopa só manifesta o seu efeito passado algum tempo.

Foram relatados casos isolados de crise hipertensiva com o uso simultâneo de antidepressivos tricíclicos.

O tratamento com Madopar e Madopar HBS deve ser suspenso 12-48 horas antes de uma intervenção cirúrgica com anestesia geral com halotano, visto que a administração simultânea de Madopar ou Madopar HBS e halotano pode dar origem a variações da pressão arterial e/ou a arritmias. O tratamento com Madopar pode ser retomado após a cirurgia, sendo a dose gradualmente aumentada até à dose anterior à intervenção. No entanto, caso se utilizem outros anestésicos, o tratamento com Madopar ou Madopar HBS deve ser continuado até tão próximo da cirurgia quanto possível.

A levodopa pode afetar os resultados dos testes laboratoriais para catecolaminas, creatinina, ácido úrico e glucosúria. Os resultados dos testes da urina podem ser falsos positivos para corpos cetónicos.

Os doentes a tomar Madopar ou Madopar HBS podem ter um resultado falso-positivo no teste de Coombs.

Madopar/Madopar HBS com alimentos e bebidas

Sempre que possível, tome Madopar pelo menos 30 minutos antes ou 1 hora depois das refeições.

Os efeitos indesejáveis gastrointestinais, que ocorrem mais frequentemente no início do tratamento, podem ser controlados pela ingestão de Madopar com uma refeição de baixo teor proteico (por ex. biscoitos) ou uma bebida ou ainda pelo aumento gradual da dose.

Uma refeição rica em proteínas diminui o efeito de Madopar.

Não estão disponíveis dados sobre a influência dos alimentos na eficácia de Madopar HBS. Madopar HBS pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Madopar e Madopar HBS não podem ser tomados durante a gravidez e por mulheres em idade fértil na ausência de contraceção eficaz (ver na secção 2 "Não tome Madopar/Madopar HBS"). Recomenda-se fazer um teste de gravidez antes do tratamento para excluir uma eventual gravidez. Se ocorrer uma gravidez em mulheres a tomar Madopar ou Madopar HBS, o medicamento deve ser descontinuado (conforme recomendado pelo médico prescritor).

O uso seguro de Madopar e Madopar HBS durante o trabalho de parto e o parto não foi estabelecido.

O uso seguro de Madopar e Madopar HBS durante a amamentação não foi estabelecido.

Não se sabe se a benserazida passa para o leite materno, as mães em tratamento com Madopar ou Madopar HBS não devem amamentar, porque podem ocorrer malformações ósseas nos lactentes (ver na secção 2 "Não tome Madopar/Madopar HBS").

Não foram realizados estudos de fertilidade.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Madopar ou Madopar HBS podem ter grande influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Madopar e Madopar HBS podem causar sonolência excessiva e/ou episódios de adormecimento súbito. Não deve conduzir ou realizar outras atividades que possam pôr em risco a sua vida ou a de outros (utilização de máquinas, por exemplo) até que tais episódios e a sonolência excessiva sejam resolvidos.

Madopar contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Madopar HBS, cápsulas de libertação prolongada, contém óleo de soja. Se for alérgico ao amendoim ou soja, não utilize este medicamento.

3. Como tomar Madopar/Madopar HBS

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O tratamento com Madopar ou Madopar HBS deve ser introduzido gradualmente. A dose e a frequência das doses são determinadas individualmente para otimizar o efeito terapêutico.

Terapêutica inicial

Nas fases iniciais da doença de Parkinson, é aconselhável iniciar o tratamento com uma dose de 1/4 de comprimido de Madopar, três ou quatro vezes por dia. Logo que esteja confirmada a tolerabilidade do esquema terapêutico inicial, a posologia pode ser lentamente aumentada, de acordo com a resposta do doente. Um efeito ótimo é geralmente conseguido com uma dose diária de Madopar correspondente a 300-800 mg de levodopa + 75-200 mg de benserazida, dividida em três ou mais doses. Podem ser necessárias entre 4 e 6 semanas para se atingir o efeito ótimo. Se for necessário doses diárias mais elevadas, o seu aumento deve ser feito mensalmente.

Terapêutica de manutenção

A dose média de manutenção é de 1 cápsula de Madopar HBS ou 1/2 comprimido de Madopar, 3 a 6 vezes por dia. O número de doses individuais (nunca menos de três) e a sua distribuição ao longo do dia são estabelecidos de acordo com as necessidades do doente.

Instruções posológicas especiais:

A posologia deve ser cuidadosamente determinada em todos os doentes. Doentes em tratamento com outros medicamentos antiparkinsoníacos podem tomar Madopar ou Madopar HBS. No entanto, à medida que o tratamento com Madopar ou Madopar HBS continuar e for surgindo o efeito terapêutico, pode ser necessário reduzir a dose dos outros medicamentos ou retirá-los gradualmente.

Os doentes que apresentem grandes variações de efeito ao longo do dia (fenómeno "on-off"), devem tomar a dose diária dividida em doses menores e mais frequentes, ou mudar para Madopar HBS.

A mudança para Madopar HBS é feita de preferência de um dia para o outro, começando com a dose da manhã. Inicialmente, deve manter-se a dose diária e o intervalo entre as doses utilizados para o Madopar.

Passados 2-3 dias, a dose deve ser aumentada gradualmente em cerca de 50%. O estado do doente pode piorar temporariamente durante a adaptação ao novo tratamento.

O início da ação de Madopar HBS observa-se mais tarde, sendo o efeito clínico conseguido mais rapidamente pela utilização simultânea de Madopar HBS e Madopar. Este método é especialmente útil na primeira toma da manhã, a qual deve ser um pouco mais elevada do que as restantes doses diárias. O ajustamento individual da dose de Madopar HBS deve ser feito lenta e cuidadosamente, com intervalos mínimos de 2-3 dias entre cada alteração de dose.

Nos doentes com imobilidade noturna, têm sido obtidos bons resultados com o aumento gradual da dose tomada ao deitar para duas cápsulas de Madopar HBS.

No caso de doentes que respondam de maneira excessiva ao tratamento (com manifestação de movimentos involuntários), os sintomas são controlados aumentando o intervalo entre as doses, em vez de reduzir as doses individuais. Caso a resposta ao Madopar HBS seja insuficiente, é preferível regressar ao tratamento anterior com Madopar.

Modo de administração

As cápsulas de Madopar HBS devem ser tomadas inteiras (sem abrir nem mastigar) para não perderem as suas características de libertação prolongada.

Os comprimidos de Madopar podem ser partidos de forma a facilitar a deglutição.

Madopar deve, sempre que possível, ser tomado pelo menos 30 minutos antes ou 1 hora depois das refeições.

Os efeitos indesejáveis ao nível gastrointestinal, que ocorrem mais frequentemente nas fases iniciais do tratamento, podem ser controlados pela ingestão de Madopar com uma refeição ligeira (ex. biscoitos) ou uma bebida ou pelo aumento gradual da dose.

Madopar HBS pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se tomar mais Madopar/Madopar HBS do que deveria

Contacte imediatamente um médico ou um hospital, porque pode precisar de cuidados médicos urgentes. Se outra pessoa tomar acidentalmente o seu medicamento, contacte imediatamente um médico ou um hospital, porque poderá necessitar de cuidados médicos urgentes.

Os sintomas de uma dose excessiva podem incluir efeitos indesejáveis cardiovasculares (ex. arritmias cardíacas), perturbações mentais (p. ex. confusão e insónias), efeitos gastrointestinais (ex. náuseas e vómitos) e movimentos involuntários anormais. Se o doente tomar uma dose excessiva de Madopar HBS, os sintomas podem demorar a manifestar-se devido à absorção retardada das substâncias ativas no estômago.

O tratamento de uma dose excessiva deve consistir na monitorização dos sinais vitais e em medidas de suporte de acordo com o estado clínico do doente. Pode ser necessário o tratamento dos efeitos cardiovasculares (p. ex. antiarrítmicos) ou dos efeitos ao nível do sistema nervoso central (p. ex. estimulantes respiratórios, neurolépticos). Para além disso, deve-se evitar mais absorção de Madopar HBS usando um método apropriado.

Caso se tenha esquecido de tomar Madopar/Madopar HBS

Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Madopar/ Madopar HBS

Madopar e Madopar HBS não devem ser suspensos repentinamente, porque pode ser desencadeado um estado semelhante à síndrome maligna dos neurolépticos (aumento da temperatura e rigidez muscular, possivelmente alterações psicológicas e elevação da creatinina-fosfoquinase sérica) que pode ser fatal. Se ocorrer uma combinação destes sintomas e sinais, o doente deverá ser mantido sob vigilância médica e, se necessário, hospitalizado, a fim de receber tratamento sintomático rápido adequado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram obtidos da experiência pós-comercialização da associação levodopa + benserazida, com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis), com base em notificações espontâneas e casos da literatura.

Doenças do sangue e do sistema linfático

- Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia

Doenças do metabolismo e da nutrição

- Apetite diminuído

Perturbações do foro psiquiátrico

- Síndrome de desregulação da dopamina (perturbação comportamental)
- Confusão
- Depressão
- Agitação*
- Ansiedade*
- Insónia*
- Alucinação*
- Delírio*
- Desorientação*
- Jogo patológico
- Libido aumentada
- Hipersexualidade
- Compras compulsivas
- Ingestão alimentar maciça
- Perturbação de comportamento alimentar

Doenças do sistema nervoso

- Alterações do paladar (ageusia e disgeusia)
- Perturbação do movimento (discinesia)
- Flutuações na resposta terapêutica
- Fenómeno de congelamento
- Deterioração de “fim-de-dose”
- Fenómeno on-off (flutuações motoras)
- Síndrome das pernas inquietas
- Sonolência
- Início súbito do sono

Cardiopatias

- Arritmias

Vasculopatias

- Hipotensão ortostática

Doenças gastrointestinais

- Náuseas
- Vômitos
- Diarreia
- Alteração de cor da saliva, língua, dentes ou mucosa oral

Afeções hepatobiliares

- Aumento das enzimas hepáticas (transaminases, fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

- Prurido (comichão)
- Erupção cutânea

Doenças renais e urinárias

- Ureia no sangue aumentada
- Cromatúria

* Estes efeitos podem ocorrer particularmente em doentes idosos e em doentes com história destas alterações.

Perturbações do controlo dos impulsos

Podem ocorrer perturbações do controlo dos impulsos, tais como jogo patológico, aumento da libido (aumento do desejo sexual) e hipersexualidade, compras ou gastos compulsivos, episódios de ingestão de quantidades excessivas de alimentos ou ingestão compulsiva de alimentos em doentes tratados com agonistas dopaminérgicos e/ou outros tratamentos dopaminérgicos contendo levodopa, incluindo Madopar ou Madopar HBS.

Doenças do sistema nervoso: Numa fase avançada do tratamento, podem aparecer movimentos involuntários. Habitualmente, a redução da dose permite eliminá-los ou torná-los toleráveis. Com o tratamento prolongado podem também surgir flutuações da resposta terapêutica, que incluem crises de rigidez, deterioração de “fim-de-dose” e efeito “on-off”. Habitualmente consegue-se eliminar estes efeitos ou torná-los toleráveis ajustando a dose e administrando doses menores com maior frequência. Posteriormente, pode tentar-se aumentar de novo a dose para intensificação do efeito terapêutico. Madopar e Madopar HBS estão associados a sonolência e têm sido associados muito raramente a sonolência excessiva durante a atividade quotidiana e a episódios de adormecimento súbito.

Síndrome das pernas inquietas: o desenvolvimento ou agravamento (alteração dos sintomas do fim da tarde/noite para o início da tarde e fim da tarde antes da toma da seguinte dose noturna), é o efeito adverso mais comum do tratamento a longo prazo com dopaminérgicos.

Perturbações vasculares: As perturbações ortostáticas melhoram habitualmente com a redução da dose de Madopar ou Madopar HBS.

Doenças gastrointestinais: Efeitos gastrointestinais indesejáveis, que podem aparecer sobretudo nas fases iniciais do tratamento, podem ser controlados se o medicamento for tomado com uma refeição ligeira (ex. biscoito) ou uma bebida ou se a posologia for aumentada lentamente.

Exames complementares de diagnóstico: A urina pode apresentar alteração de cor, adquirindo habitualmente uma coloração avermelhada que depois escurece. Outros líquidos ou tecidos corporais, incluindo a saliva, a língua, os dentes e a mucosa oral, também podem apresentar alteração de cor ou manchas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Madopar/Madopar HBS

Madopar 200 mg + 50 mg comprimidos

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem.

Manter o frasco bem fechado, para proteger da humidade.

Madopar HBS 100 mg + 25 mg cápsulas de libertação prolongada

Não conservar acima de 30° C.

Conservar na embalagem de origem.

Manter o frasco bem fechado, para proteger da humidade.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Madopar/Madopar HBS

Madopar 200 mg + 50 mg comprimidos

- As substâncias ativas são a levodopa e a benserazida (sob a forma de cloridrato) (200 mg + 50 mg)

- Os outros componentes são: manitol (E421), hidrogenofosfato de cálcio, celulose microcristalina, amido pré-gelificado, crospovidona, etilcelulose (E462), óxido de ferro vermelho (E172), sílica coloidal anidra, docusato sódico, estearato de magnésio.

Madopar HBS 100 mg + 25 mg cápsulas de libertação prolongada

- As substâncias ativas são a levodopa e a benserazida (sob a forma de cloridrato) (100 mg + 25 mg)

- Os outros componentes são, para o enchimento capsular:

Hipromelose, óleo vegetal hidrogenado, hidrogenofosfato de cálcio, manitol (E421), povidona K30, talco, estearato de magnésio.

Para o invólucro capsular são: gelatina, indigotina (E132), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172)

Qual o aspeto de Madopar/Madopar HBS e conteúdo da embalagem

Madopar está disponível em frascos de vidro âmbar, em embalagens de 20 e 30 comprimidos. Madopar HBS está disponível em frascos de vidro âmbar, em embalagens de 30 cápsulas de libertação prolongada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Roche Farmacêutica Química, Lda.
Estrada Nacional 249 -1
2720-413 Amadora
Portugal

Fabricante

Roche Pharma A.G.
Emil-Barell-Strasse, 1
DE-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em outubro de 2024.