

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MADOPAR® 125 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir MADOPAR 125 mg tablet;

Etkin madde:

Levodopa.....100 mg

Benserazid hidroklorür.....25 mg benserazide eşdeğer miktarda

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Silindirik, her iki yüzü de dış bükey ve + şeklinde çentikli soluk kırmızı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

Parkinsonizm – idiyopatik post-ensefalitik.

Önceden geçirilmiş beyin cerrahisi MADOPAR için bir kontrendikasyon değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozaj ve uygulama hastaya göre değişiklik göstermekte olup, verilen bilgiler yalnızca tavsiye amaçlıdır.

Yetişkinler

Hâlihazırda levodopa ile tedavi edilmeyen hastalar

Önerilen başlangıç dozu, günde üç veya dört kez bir adet MADOPAR 62.5 mg kapsüldür. Hastalığın ilerlemiş aşamada olması halinde, başlangıç dozu günde üç kez bir adet MADOPAR 125 mg tablettir.

Tam bir terapötik etki elde edilene veya istenmeyen etkiler meydana gelene kadar günlük doz, haftada bir veya iki kez bir adet MADOPAR 125 mg tablet ya da eşdeğeri ölçüde artırılmalıdır.

Bazı yaşlı hastalarda, tedaviye günde bir veya iki kez bir adet MADOPAR 62.5 mg kapsül ile başlamak yeterli olabilir, her üçüncü veya dördüncü gün bir kapsül artırılabilir.

Etkili doz genellikle, bölünmüş dozlar halinde günlük dört ila sekiz adet MADOPAR 125 mg tablet olup hastaların çoğunda günde altı adetten fazla MADOPAR 125 mg tablete ihtiyaç duyulmaz.

Optimum iyileşme genelde bir ila üç haftada görülür, fakat MADOPAR'ın tam terapötik etkisi bir süre belirgin olmayabilir. Bu sebeple ortalama doz aralığının üzerinde doz artışı düşünülmeden önce birkaç hafta beklenmesi önerilir. Buna rağmen yeterli iyileşmenin elde edilmemesi halinde, MADOPAR'ın dozu dikkatli şekilde artırılabilir. Günde on adetten fazla MADOPAR 125 mg tablet nadiren gerekir.

Klinik yanıt olmamasından dolayı tedavinin başarısız olduğu sonucuna varılmadan önce tedaviye en az altı hafta devam edilmelidir.

Her hastanın kendi ihtiyaçlarına göre doz ayarlamasını kolaylaştırmak için MADOPAR 62.5 mg kapsül kullanılabilir. Tedaviye verilen yanıtta dalgalanma yaşayan hastalara, günlük toplam doz değiştirilmeden, MADOPAR 62.5 mg kapsül verilerek daha düşük ve daha sık doz uygulaması yapılabilir.

Optimum doz, MADOPAR 125 mg tablet kullanılarak belirlendikten sonra MADOPAR 250 mg tablet sadece idame tedavisi için kullanılır.

Hâlihazırda levodopa ile tedavi edilen hastalar

Aşağıdaki prosedür önerilir:

Tek başına levodopa uygulamasına son verilmeli ve ertesi gün MADOPAR tedavisine başlanmalıdır. Hastaya daha önce aldığı toplam 500 mg levodopa tablet veya kapsül sayısından toplamda bir eksik sayıda MADOPAR 125 mg tablet başlanmalıdır (örneğin, hastanın önceden günde 2 g levodopa alması halinde, ertesi gün üç adet MADOPAR 125 mg tablet başlanmalıdır). Hasta bir hafta boyunca gözlemlenir ve gerekirse doz, yeni hastalar için belirtilen şekilde artırılır.

Hâlihazırda diğer levodopa/dekarboksilaz inhibitörü kombinasyonları ile tedavi edilen hastalar

Devam etmekte olan tedavi 12 saatliğine kesilmelidir. Levodopanın kesilmesinin olası etkilerini en aza indirmek için tedaviyi geceden kesmek ve sabahına MADOPAR tedavisine başlamak faydalı olabilir. Başlangıç MADOPAR dozu, günde üç veya dört kez bir adet MADOPAR 62.5 mg kapsüldür. Daha sonra bu doz, daha önce levodopa ile tedavi edilmemiş hastalar için belirtilen şekilde artırılabilir.

MADOPAR ile birlikte diğer antiparkinson ilaçlar verilebilir. Antikolinergikler veya amantadin gibi diğer antiparkinson ilaçlar ile yapılan mevcut tedavi, MADOPAR tedavisine başlanırken sürdürülmelidir. Ancak MADOPAR tedavisi ilerledikçe ve terapötik etkiler görüldükçe, diğer ilaçların dozunun düşürülmesi gerekebilir veya ilaçlar kademeli olarak kesilebilir.

Uygulama şekli:

MADOPAR oral yoldan kullanım içindir. Yemeklerle veya yemeklerden hemen sonra alınmalıdır.

MADOPAR, protein bakımından zengin bir diyetle alındığında etkide azalma gözlenir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Benserazid özellikle böbrek ve karaciğerde konsantre olur ve metabolitleri esas olarak idrar ile atılır. MADOPAR karaciğer fonksiyon testlerinde düzensizliklere ve böbrek üre artışına sebep olabilir. Dikkat edilmelidir (bkz Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

25 yaşın altındaki hastalara verilmemelidir; bu sebeple, MADOPAR'ın çocuklarda kullanımıyla ilgili doz önerisinde bulunulmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Levodopa toleransında yaşa bağlı bir azalma ortaya çıksa da MADOPAR yaşlı hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir ve istenmeyen etkiler genelde rahatsızlık verici değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Levodopa, benserazid veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalara MADOPAR verilmemelidir.

MADOPAR non-selektif monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte verilmemelidir. Bununla birlikte, selejilin ve rasajilin gibi selektif MAO-B inhibitörleri veya moklobemid gibi selektif MAO-A inhibitörleri kontrendike değildir. MAO-A ve MAO-B inhibitörlerinin kombinasyonunun etkisi, non-selektif MAO inhibisyonuna eşittir. Bu nedenle bu kombinasyon MADOPAR ile eş zamanlı olarak verilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

MADOPAR, endokrin (ör. feokromositoma, hipertiroidizm, Cushing sendromu), böbrek (diyaliz tedavisi gören huzursuz bacak sendromu (RLS) hastalar hariç) veya karaciğer fonksiyonu dekompanse olan, kalp hastalıkları (ör. şiddetli kardiyak aritmisi ve kalp yetmezliği), psikotik bileşenli psikiyatrik hastalıkları veya kapalı açılı glokomu (intraoküler basıncın kontrol altında kalması kaydıyla geniş açılı glokomda kullanılabilir) olan hastalara verilmemelidir.

MADOPAR 25 yaşın altındaki hastalara verilmemelidir (iskelet gelişimi tamamlanmış olmalıdır).

Yeterli doğum kontrolü uygulamayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara veya gebelere MADOPAR verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.6). MADOPAR alırken gebelik oluşması durumunda ilaç kullanımı sonlandırılmalıdır (reçeteyi veren doktor tarafından tavsiye edildiği şekilde).

Levodopanın, malign melanomu aktive edebileceğine dair şüpheler oluşmuştur. Bu sebeple, MADOPAR, malign melanom öyküsü olan veya malign melanomu olabilecek kişilerde kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Başka ilaçların MADOPAR ile birlikte verilmesinin gerektiği durumlarda, hasta beklenmedik istenmeyen etkiler veya artan etkiler açısından dikkatlice izlenmelidir.

Hassas bireylerde aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

Levodopanın teorik olarak intraoküler (göz içi) basıncı yükseltme potansiyeli olduğundan açık açılı glokomu olan hastalarda intraoküler basıncın düzenli olarak ölçülmesi tavsiye edilmektedir.

Aşağıdaki durumlarda MADOPAR kullanılırken dikkatli olunmalıdır:

Endokrin, renal, pulmoner veya kardiyovasküler hastalık, özellikle miyokard enfarktüsü veya aritmi öyküsü varlığında; psikiyatrik rahatsızlıklar (ör. depresyon); hepatik bozukluk; peptik ülser; osteomalazi; levodopanın kardiyovasküler etkilerinin yoğunlaşması olasılığından dolayı semptomimetik ilaçların gerekebileceği durumlarda (ör. bronşiyal astım); olası yüksek hipotansif etkiden dolayı antihipertansif ilaçların kullanıldığı durumlarda.

MADOPAR önceden koroner arter bozuklukları, kardiyak aritmisi veya kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Tedavinin başlangıcında ve tedavi süresince, bu hastaların kalp fonksiyonu düzenli olarak özel bir dikkatle izlenmelidir.

Ortostatik hipertansiyon risk faktörleri (ör. yaşlı hastalar, eşzamanlı olarak antihipertansif veya ortostatik potansiyeli olan diğer ilaçlar alındığında) veya öyküsü olan hastaların özellikle tedavi başlangıcında veya doz artışlarında yakından izlenmesi önerilir.

MADOPAR'ın kan sayımında düşüğe (ör. hemolitik anemi, trombositopeni ve lökopeni) neden olduğu bildirilmiştir. Birkaç vakada, agranülositoz ve pansitopeni bildirilmiş olup bu durum ne MADOPAR ile ilişkilendirilmiş ne de MADOPAR'ın etkisi göz ardı edilmiştir. Bu sebeple, tedavi süresince kan sayımı periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Depresyon, Parkinson hastalığı ve huzursuz bacak sendromu (RLS) olan hastalarda, klinik tablonun bir parçası olabilir ve MADOPAR ile tedavi edilen hastalarda da ortaya çıkabilir. Tüm hastalar, intihar düşüncesi olsun veya olmasın psikolojik değişiklikler ve depresyon açısından dikkatle izlenmelidir.

MADOPAR, ürünün aşırı kullanımına yol açan dopamin disregülasyon sendromuna sebep olabilir. Parkinson hastalarının küçük bir alt grubu, bilişsel ve davranışsal rahatsızlıktan şikâyetçidir; bu durum hastaların, motor bozukluklarının tedavisi için, tıbbi önerinin aksine gerekli dozların oldukça üzerinde ilaç almasıyla doğrudan ilişkilendirilebilir.

Levodopa kullanmakta olan bir hastada genel anestezi yapılması gerekiyorsa, halotan kullanımı haricinde, normal MADOPAR rejimi, operasyona mümkün olan en yakın zamana kadar sürdürülmelidir. Halotanla yapılan genel anesteziye, MADOPAR, cerrahi müdahaleden 12-48 saat önce kesilmelidir, çünkü MADOPAR tedavisi alan hastalarda kan basıncında

dalgalanmalar ve/veya aritmiler oluşabilir. Cerrahi takiben MADOPAR tedavisine devam edilebilir; doz, operasyon öncesi düzeye kademeli olarak yükseltilmelidir.

Bir hastanın, MADOPAR kesilmemişken acil cerrahi müdahale görmesi gerektiğinde, halotanlı anesteziden kaçınılmalıdır.

MADOPAR aniden kesilmemelidir. Preparatın ani olarak kesilmesi, yaşamı tehdit eden nöroleptik malign sendrom (hiperpreksi ve kas rijiditesi, olası psikolojik değişiklikler ve yüksek serum kreatinin fosfokinaz düzeyleri, ciddi vakalarda miyoglobüri, rabdomiyoliz gibi ek belirtiler ve akut böbrek yetmezliği) ile sonuçlanabilir. Bu tür belirti ve bulguların bir kombinasyonu ortaya çıkarsa, hasta tıbbi gözetim altında tutulmalıdır, gerekirse hastaneye yatırılmalıdır; hızlı ve uygun semptomatik tedavi verilmelidir. Uygun değerlendirme sonrasında MADOPAR tedavisine yeniden devam edilebilir.

Dekarboksilaz inhibitörünün varlığında, piridoksin (vitamin B6) tarafından kolaylaştırılan periferik levodopa transformasyonuna karşı koruma sağlandığı için MADOPAR ile birlikte piridoksin (vitamin B6) kullanılabilir.

Levodopa, somnolans ve ani olarak uykuya dalma atakları ile ilişkilendirilmiştir. Günlük aktiviteler esnasında ani olarak uykuya dalma (bazı vakalarda farkında olmadan veya uyarı belirtileri olmaksızın) çok seyrek olarak bildirilmiştir. Hastalara bu konuda bilgi verilmelidir ve levodopa tedavisi esnasında araba veya makine kullanırken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir. Somnolans ve/veya ani olarak uykuya dalma atağı yaşamış olan hastalar araba veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır. Ayrıca, dozun azaltılması veya tedavinin sonlandırılması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.7).

Dürtü kontrol bozuklukları

Hastalar, dürtü kontrol bozuklukları açısından düzenli olarak izlenmelidir. Hastalar ve hasta bakıcıları, dopamin agonistleri ve/veya MADOPAR dahil levodopa içeren diğer dopaminerjik tedaviler alan hastalarda patolojik kumar oynama, yüksek libido, hiperseksüelite, kompulsif harcama veya satın alma, aşırı yeme veya kompulsif yeme dahil dürtü kontrol bozukluklarına ilişkin davranışsal semptomların meydana gelebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu tür semptomların gelişmesi halinde tedavinin gözden geçirilmesi önerilir.

Laboratuvar Testleri

Tedavi esnasında karaciğer, hemapoetik, böbrek ve kardiyovasküler fonksiyonlar ile kan hücre sayımları periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Diyabeti olan hastalarda, kan şekeri sık sık ölçülmeli ve anti-diyabetik ajanların dozu kan şekeri düzeylerine göre ayarlanmalıdır.

MADOPAR tedavisiyle iyileşme gösteren hastalara, hızlı hareketlenme yaralanma riskini artırabileceği için, normal aktivitelerine kademeli olarak dönmeleri önerilmelidir.

Malign melanom

Epidemiyolojik çalışmalar, Parkinson hastalarının, melanom gelişmesi açısından genel popülasyondan daha büyük risk taşıdığını göstermiştir (takriben 2-6 kat daha yüksek). Gözlemlenen yüksek riskin Parkinson hastalığından mı yoksa Parkinson hastalığının tedavisi için kullanılan levodopa gibi faktörlerden mi kaynaklandığı kesin değildir. Bu sebeple hastalara ve hekimlere, herhangi bir endikasyon için MADOPAR kullanılırken düzenli olarak melanom takibi yapmaları önerilir. İdeal olanı, uygun kalifikasyona sahip kişiler (ör. dermatologlar) tarafından periyodik cilt muayeneleri yapılmasıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler:

Antikolinergik bir ilaç olan triheksifenidilin MADOPAR ile birlikte uygulanması, levodopanin absorpsiyon hızını azaltır, fakat miktarını değiştirmez. Kontrollü salım levodopa-benserazid kombinasyonu ile birlikte verilen triheksifenidil, levodopanin farmakokinetiğini etkilemez.

Demir sülfat, levodopa'ya bağlanarak levodopa'nın maksimum plazma konsantrasyonunu ve eğri altı alanı (EAA) %30-50 azaltır. Bu sebeple, demir ve levodopa farklı dozlarda verilmelidir. Demir sülfat ile birlikte tedavi sırasında, hastaların tümünde değil ama bazılarında, klinik olarak anlamlı farmakokinetik değişiklikler gözlenmiştir.

Rauwolfia alkaloidleri (rezerpin), tetrabenazin, metoklopramid, fenotiyazinler, tiyoksantenler, bütirofenonlar, amfetaminler ve papaverin gibi merkezi amin mekanizmaları ile etkileşen opioidler ve ilaçlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Ancak kullanımlarının zorunlu görülmesi halinde, potansiyalizasyon, antagonizm veya diğer etkileşimler ve beklenmedik istenmeyen etkiler açısından son derece dikkatli olunmalı ve yakından izleme sürdürülmelidir. Metoklopramid, levodopanin emilim oranını artırır.

Domperidon, mide boşalmasını uyararak levodopanin biyoyararlanımını artırabilir.

Farmakodinamik etkileşimler:

Dopamin reseptör bloke edici özellikleri olan anti-psikotiklerle (özellikle D2-reseptör antagonistleri) eşzamanlı olarak uygulanması, MADOPAR'ın anti-parkinson etkilerini antagonize edebilir; bu nedenle, birlikte uygulanırken dikkatli olunmalı, hasta antiparkinson etkinin kaybı ve Parkinson semptomlarının kötüleşmesi açısından yakından takip edilmelidir.

Halihazırda antihipertansif alan hastaların tedavisine levodopa ve dekarboksilaz inhibitörü kombinasyonları eklendiğinde semptomatik ortostatik hipotansiyon oluşmuştur. Antihipertansif ilaç tedavisi alan hastalarda MADOPAR tedavisine dikkatle başlanması gerekir. Gerektiğinde ilaçlardan biri için potansiyel doz ayarlamasına imkan vermek amacıyla kan basıncının izlenmesi gerekir.

MADOPAR'ın semptomimetikler (sempatik sinir sistemini stimüle eden epinefrin, norepinefrin, izoproterenol veya amfetamin gibi ajanlar) ile eşzamanlı kullanımı semptomimetiklerin etkilerini artırabilir, bu sebeple bu kombinasyonlar önerilmez.

Eşzamanlı kullanımın gerekli olduğunun kanıtlanması halinde, kardiyovasküler sistemin yakın şekilde takip edilmesi gerekir ve semptomimetik ajanların dozunun azaltılması gerekebilir.

İreversibl selektif olmayan MAO inhibitörleri alan hastalara MADOPAR verilirse, MAO inhibitörlerinin kesilmesi ile MADOPAR'a başlanması arasında en az iki haftalık bir ara olmalıdır. Aksi takdirde hipertansif kriz gibi istenmeyen etkiler meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.3). Selegilin ve rasagilin gibi selektif MAO-B inhibitörleri ve moklobemid gibi MAO-A inhibitörleri, levodopa-benserazid tedavisindeki hastalara reçete edilebilir; etkinlik ve tolerans göz önüne alınarak, hastanın bireysel ihtiyacına göre levodopa dozunun yeniden ayarlanması önerilir. MAO-A ve MAO-B inhibitörleri kombinasyonunun etkisi non-selektif MAO inhibisyonuna eşittir bu nedenle bu kombinasyon MADOPAR ile birlikte verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Diğer antiparkinson ilaçlarla (antikolinerjikler, amantadin, selejilin, bromokriptin, dopamin agonistleri) kombinasyon yapılabilir, ancak bu hem istenen, hem de istenmeyen etkilerin şiddetini artırabilir. MADOPAR veya diğer ilacın dozunun azaltmak gerekebilir. Bir katekol-O-metil transferaz (KOMT) inhibitörü ile adjuvan tedaviye başlarken, MADOPAR'ın dozunun azaltılması gerekli olabilir. MADOPAR tedavisi başladığında antikolinerjikler aniden bırakılmamalıdır çünkü levodopanin etkisi bir süre başlamayabilir.

Levodopa; katekolaminler, keton cisimleri, kreatinin, ürik asit ve glukoz ile ilişkili laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. İdrar tahlili, keton cisimcikleri açısından yanlış pozitif sonuç verebilir. Levodopa tedavisinin tiroid fonksiyon testlerinde protireline verilen yanıtı inhibe ettiği bildirilmiştir. MADOPAR kullananlarda Coombs testleri hatalı pozitif sonuç verebilir.

MADOPAR, protein bakımından zengin bir diyetle alındığında etkide azalma gözlenir.

Halotanla yapılan genel anestezi: MADOPAR, halotanla genel anestezi yapılması gereken cerrahi müdahaleden 12-48 saat önce kesilmelidir, çünkü kan basıncında dalgalanmalar ve/veya aritmiler oluşabilir (diğer anestezi ile genel anestezi için bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MADOPAR yeterli doğum kontrolü uygulamayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda, kesinlikle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 5.3).

Gebelik dönemi

MADOPAR, gebelikte kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Benserazidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden, MADOPAR tedavisi gerekli olan anneler bebeklerini emzirmemelidir, zira, yenidoğanda iskelet malformasyonları oluşumu önlenemez.

Üreme yeteneği/fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Levodopa ile tedavi edilen ve somnolans ve/veya ani uyku epizotları yaşayan hastalar, uyanıklık düzeyinde yaşadıkları bozukluk kendilerini ve başkalarını ciddi sakatlık ve ölüm riski altına soktuğunda, bu tür reküren epizotlar ve somnolans hali ortadan kalkana kadar araç kullanmayı bırakma konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

4.8 İstenmeyen etkiler

Levodopa-benserazid kullanımında aşağıdaki istenmeyen etkiler bildirilmiştir. İstenmeyen etkiler sistem organ sınıfı (SOC) ve sıklığa göre şu şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: İştah azalması

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Dopamin düzensizliği sendromu, konfüzyon durumu, depresyon, ajitasyon*, anksiyete*, uykusuzluk*, halüsinasyon*, delüzyon*, dezoryantasyon*, patolojik kumar oynama, libidoda artış, hiperseksüalite, kompulsif alışveriş, çok fazla yeme, yeme bozukluğu belirtisi.

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Tat almada bozukluk, disguzi, diskinezi (koreiform ve atetoik), tedaviye yanıtta dalgalanmalar, donma epizotları, doz sonu kötüleşmesi, açık ve kapalı fenomeni (on-off fenomeni), somnolans, ani uyku basması

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Aritmi

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Ortostatik hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, ishal, tükürükte renk değişikliği, dilde renk değişikliği
dişte renk değişikliği, ağız mukozasında renk değişikliği

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Transaminaz artışı, alkalın fosfataz artışı, gamma-glutamilttransferaz artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Prurit, döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Huzursuz bacak sendromu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Kanda üre artışı, idrarda renk değişikliği

*Bu olaylar özellikle yaşlı ve önceden bu tür rahatsızlık öyküsü olanlarda ortaya çıkabilir.

Dürtü Kontrol Bozuklukları:

Dopamin agonistleri ve/veya MADOPAR dahil levodopa içeren diğer dopaminerjik tedaviler alan hastalarda patolojik kumar oynama, yüksek libido, hiperseksüelite, kompulsif harcama veya satın alma, aşırı yeme veya kompulsif yeme meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Sinir Sistemi Bozuklukları:

Levodopa ile tedavi edilmiş olanlar dahil Parkinson hastalarında, hafif elasyon, anksiyete, ajitasyon, uykusuzluk, sersemlik, depresyon, agresyon, delüzyonlar, halüsinasyonlar, geçici dezoryantasyon ve psikozların “açığa çıkması” dahil olmak üzere psikiyatrik rahatsızlıklar yaygındır.

Tedavinin ileri evrelerinde, diskinezi (koreiform veya ateotik) ortaya çıkabilir. Bu durum, doz azaltımı ile ortadan kaldırılabilir veya tolere edilebilir hale getirilebilir. Uzun süreli tedavi ile terapötik cevaplarda dalgalanma da gözlenebilir.

Bunlara donma epizotları, doz sonu kötüleşmesi ve “açık-kapalı” etkisi de dahildir. Bu durum, dozda yapılan ayarlama ve daha küçük tek dozların daha sık olarak verilmesi ile ortadan kaldırılabilir veya tolere edilebilir hale getirilebilir. Terapötik etkiyi arttırmak için bunun

ardından dozu tekrar artırma denemesi yapılabilir. Levodopa-benserazid somnolans ve nadiren aşırı gün içi somnolans ve ani uyku basması epizotları ile ilişkilendirilmiştir.

Gastrointestinal Bozukluklar:

Genellikle tedavinin başlarında ortaya çıkan istenmeyen gastrointestinal etkiler, MADOPAR'ın yiyecek veya içecek eşliğinde alınması veya dozu yavaşça artırılması ile büyük ölçüde kontrol edilebilir.

Levodopa tedavisi ile gastrointestinal kanma bildirilmiştir.

İzole vakalarda tat kaybı ya da tat almada değişiklik bildirilmiştir.

Vasküler Bozukluklar:

Ortostatik şikayetler MADOPAR dozunun azaltılmasından sonra genellikle düzelir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Huzursuz Bacak Sendromu: Augmentasyon gelişimi (semptomlarda gece/akşamdan itibaren öğlene doğru ve sonraki gece dozunun alınmasından önce akşama doğru zaman kayması) uzun süreli dopaminerjik tedavinin en yaygın istenmeyen etkisidir.

Diğer:

Levodopa ile birlikte cilt kızarması ve terleme bildirilmiştir.

Araştırmalar:

İdrar rengi değişebilir (genellikle beklediğinde koyulaşan hafif kırmızı bir renk). Bu değişiklikler, metabolitlerden dolayıdır ve endişe edilmesini gerektirmez.

Tükürük, dil, dişler veya ağız mukozası gibi diğer vücut sıvıları veya dokuları da renk değişikliğine uğrayabilir veya boyanabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve bulgular

Doz aşımının belirti ve bulguları, niteliksel olarak terapötik dozlarda uygulanan MADOPAR'ın yan etkilerine benzer ama daha şiddetli olabilir.

Aşırı doz kardiyovasküler istenmeyen etkilere (örn. kardiyak aritmiler), psikiyatrik rahatsızlıklara (örn. konfüzyon ve insomni), gastrointestinal etkilere (örn. bulantı ve kusma) ve anormal istem dışı hareketlere neden olabilir.

Tedavi

Doz aşımının tedavisinde, hastanın vital bulgularının takip edilmesi ve klinik durumunun endikasyonuna göre destekleyici tedavi uygulanması önerilmektedir. Özellikle kardiyovasküler etkiler için (ör: anti-aritmikler) veya merkezi sinir sistemi etkileri için (ör: solunum uyarcıları, nöroleptikler) semptomatik tedavi gerekli olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Levodopa ve dekarboksilaz inhibitörleri

ATC kodu: N04BA02

MADOPAR anti-parkinson bir ajandır. Levodopa dopaminin metabolik öncüsüdür. Dopamin, Parkinson hastalarının striatumunda, pallidumunda ve substantia nigrasında (siyah madde) ciddi şekilde tükenmiştir ve levodopa kullanımının bu merkezlerde bulunan dopamin düzeyini artırdığı düşünülmektedir. Ancak, dopa dekarboksilaz enzimi tarafından levodopanin dopamine dönüştürülmesi de ekstraserebral dokularda gerçekleşir. Sonuç olarak tam terapötik etki elde edilemeyebilir ve yan etkiler meydana gelebilir.

Levodopayla birlikte levodopanin ekstraserebral dekarboksilasyonunu bloke eden periferik dekarboksilaz inhibitörünün eklenmesinin önemli avantajları vardır; bunlar azalmış gastrointestinal istenmeyen etkiler, tedavinin başlangıcında daha hızlı cevap alınması ve doz rejiminin daha basit olmasıdır. MADOPAR levodopa ve benserazitin 4:1 oranında kombinasyonudur. Klinik çalışmalarda ve terapötik kullanımda bu oranın en iyi sonuçları sağladığı gösterilmiştir.

Her replasman tedavisi gibi, MADOPAR ile uzun süreli tedavi gerekli olacaktır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Doz öncesi kan tahlillerinde düşük seviyelerde endojen levodopa görülür.

Emilim:

MADOPAR'ın oral uygulamasından sonra, levodopa başlıca ince barsağın çoğunlukla üst bölümlerinden absorbe olur ve bu kısımdaki absorpsiyon, bölgeden bağımsızdır. Etkileşim çalışmaları, tek başına levodopa uygulamasıyla karşılaştırıldığında benserazitle birlikte uygulanan levodopanin emiliminin daha yüksek olduğunu göstermektedir. MADOPAR'ın oral alımından yaklaşık 1 saat sonra, levodopa maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

Standart MADOPAR kullanımı ile levodopanin mutlak biyoyararlanımı % 98'dir. Levodopanin maksimum plazma konsantrasyonu ve levodopa absorpsiyon miktarı dozla

orantılı olarak artar (50-200 mg levodopa). Pik levodopa plazma konsantrasyonu % 30 daha düşüktür ve MADOPAR standart bir öğünden sonra verildiğinde daha geç oluşur. Gıda alımı levodopa absorpsiyonunu genel olarak %15 kadar azaltmaktadır ancak bu değişken olabilir.

Dağılım:

Levodopa kan beyin engelini doyurulabilir bir transport sistemi ile geçer. Plazma proteinlerine bağlanmaz.

Levodopanin tersine, benserazid terapötik dozlarda kan beyin engelini geçmez. Başlıca böbrek, akciğer, ince barsak ve karaciğerde toplanır.

Biyotransformasyon:

Levodopa iki ana yol (dekarboksilasyon ve O-metilasyon) ve iki küçük yolla (transaminasyon ve oksidasyon) ile metabolize olur.

Aromatik amino asit dekarboksilaz, levodopayı dopamine çevirir. Bu yolun başlıca son ürünü homovanilik asit ve dihidroksifenilasetik asittir. Katekol-O-metil transferaz (KOMT), levodopayı 3-O-metildopaya metiller. Bu ana plazma metabolitinin eliminasyon yarı-ömrü 15 saatlik eliminasyon yarı-ömrü vardır ve terapötik dozda MADOPAR alan hastalarda bu hızlanır. Benserazid ile birlikte verilince levodopanin azalmış periferik dekarboksilasyonu, yüksek levodopa ve 3-O-metildopanin plazma seviyeleri ve düşük katekolamin (dopamin, noradrenalin) ve fenolkarboksilik asidin (homovanilik asit ve dihidroksifenilasetik asit) olarak yansır. Benserazid, barsak mukozası ve karaciğerde trihidroksibenzilhidrazine hidroksillenir. Bu metabolit, aromatik amino asit dekarboksilazın etkili bir inhibitörüdür.

Eliminasyon:

Periferik dekarboksilaz inhibitörü benserazitin varlığında levodopanin eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 1,5 saattir. Parkinson hastalığı olan yaşlılarda (65-78 yaş), eliminasyon yarı-ömrü biraz daha uzundur (yaklaşık %25). Levodopanin plazmadan klerensi yaklaşık 430 mL/dak'dır.

Benserazid hemen hemen tümüyle metabolize olarak elimine olur. Metabolitler esas olarak idrarla (%64) ve çok az da feçesle (%24) atılırlar.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bkz. Bölüm 4.6

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Kalsiyum hidrojen fosfat

Mikrokristalize sellüloz

Prejelatinize mısır nişastası

Krospovidon

Etil selüloz
Magnezyum stearat
Kırmızı demir oksit
Kolloidal susuz silika
Dokusat sodyum

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

MADOPAR 125 mg tablet, 30 adet, beyaz renkli HDPE şişede

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

F. Hoffmann-La Roche Ltd. Basel, İsviçre lisansı ile

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece - İstanbul

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

218/94

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.05.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENMETARİHİ