República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-5795-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 6 de Agosto de 2020

Referencia: EX-2020-27320579-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-27320579-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INVESTI FARMA S.A. en representación de la firma ROCHE INTERNATIONAL LIMITED, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MADOPAR 250 y MADOPAR HBS / LEVODOPA - BENSERAZIDA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: MADOPAR 250: COMPRIMIDO BIRRANURADO / LEVODOPA 200 mg - BENSERAZIDA CLORHIDRATO 57 mg (equivale a 50 mg de benserazida) y MADOPAR HBS: CAPSULAS LEVODOPA 100 mg / BENSERAZIDA CLORHIDRATO 28.5 mg (equivale a 25 mg de benserazida); aprobada por Certificado Nº 34.580.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma INVESTI FARMA S.A. en representación de la firma ROCHE INTERNATIONAL LIMITED, propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MADOPAR 250 y MADOPAR HBS / LEVODOPA - BENSERAZIDA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: MADOPAR 250: COMPRIMIDO BIRRANURADO / contiene LEVODOPA 200 mg - BENSERAZIDA CLORHIDRATO 57 mg (equivale a 50 mg de benserazida) y MADOPAR HBS: CAPSULAS/ contiene LEVODOPA 100 mg / BENSERAZIDA CLORHIDRATO 28.5 mg (equivale a 25 mg de benserazida); los nuevos proyectos de prospectos obrantes en los documentos IF-2020-46584526-APN-DERM#ANMAT - IF-2020-46584643-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en los documentos IF-2020-46584836-APN-DERM#ANMAT - IF-2020-46584738-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 34.580, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-27320579-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.06 22:29:19 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.06 22:29:21 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Madopar® 250
Levodopa + Benserazida
Roche

Comprimidos birranurados

Industria Brasilera
Expendio bajo receta

Composición

Cada comprimido birranurado de Madopar 250 contiene 200 mg de levodopa: 3-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina y 57 mg de benserazida ClH: 1-DL-seril-2-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidrazina clorhidrato, corresponde a 50 mg de benserazida, en un excipiente compuesto por fosfato monoácido de calcio anhidro 100 mg, manitol 103,2 mg, celulosa microcristalina 38,6 mg, almidón de maíz 20 mg, polivinilpirrolidona 20 mg, estearato de magnesio 5,5 mg, etilcelulosa 3 mg, óxido de hierro rojo 1,5 mg, ácido silícico coloidal 1 mg y dioctilsulfosuccinato de sodio 0,2 mg.

Acción terapéutica

Antiparkinsoniano.

Indicaciones

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: N04B A02.
Grupo farmacoterapéutico: Antiparkinsoniano, agente dopaminérgico.

Propiedades farmacodinámicas

La dopamina, que actúa como neurotransmisor en el cerebro, se encuentra en una concentración insuficiente en los ganglios basales de los pacientes parkinsonianos. Se consigue una terapia de sustitución administrando levodopa, precursor directo de la dopamina, debido a que la capacidad de la dopamina para atravesar la barrera hematoencefálica es muy limitada.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Después de ser administrada, la levodopa es rápidamente descarboxilada en dopamina, tanto en el cerebro como en las regiones extracerebrales. De ello resulta que la mayor parte de la levodopa administrada no está disponible a nivel de los núcleos grises centrales y que la dopamina producida en la periferia ocasiona con frecuencia efectos secundarios. Por lo tanto, es particularmente interesante bloquear específicamente la descarboxilación extracerebral de la levodopa mediante la administración simultánea de levodopa y de benserazida, inhibidor de la descarboxilasa periférica.

Madopar 250 es una asociación de estas dos sustancias en una proporción 4:1. Se demostró mediante estudios clínicos y en la experiencia terapéutica que esta combinación es la más conveniente porque está provista de una eficacia idéntica a la que producen altas dosis de levodopa en monoterapia, pero con mucha mejor tolerancia.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La levodopa se absorbe mayoritariamente en la porción superior del intestino delgado. Aproximadamente después de una hora de la toma de Madopar 250 se alcanza la concentración plasmática máxima.

La concentración plasmática máxima y el ABC de levodopa aumentan proporcionalmente con la dosis (desde 50 hasta 200 mg de levodopa).

La ingesta de alimentos reduce tanto el tiempo como la cantidad de absorción de levodopa. La concentración plasmática máxima de levodopa es un 30% menor y se alcanza más tarde cuando Madopar 250 se administra después de una comida normal. La cantidad de levodopa absorbida se reduce en un 15%.

Distribución

Levodopa atraviesa la mucosa gástrica y la barrera hematoencefálica por un sistema de transporte saturable. No se une a las proteínas plasmáticas y su volumen de distribución es de 57 litros. El ABC de la levodopa en líquido cefalorraquídeo corresponde al 12% del ABC en el plasma.

A diferencia de la levodopa, la benserazida no penetra la barrera hematoencefálica en dosis terapéuticas. Se concentra en su mayor parte en los riñones, pulmones, intestino delgado e hígado. La benserazida atraviesa la placenta.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Biotransformación

La levodopa se metaboliza por dos rutas principales (descarboxilación y O-metilación) y dos secundarias (transaminación y oxidación).

La descarboxilasa aminoácida aromática transforma la levodopa en dopamina. Los principales productos de degradación de esta ruta son los ácidos homovanílico y dihidroxifenilacético.

La catecol-O-metiltransferasa metila la levodopa a 3-O-metildopa. Este metabolito plasmático mayoritario tiene una vida media de eliminación de 15 horas, y se acumula en aquellos pacientes que reciben dosis terapéuticas de Madopar 250.

La disminución de la descarboxilación periférica de levodopa cuando se administra con benserazida se refleja por mayores niveles plasmáticos de levodopa y 3-O-metildopa, y menores concentraciones plasmáticas de catecolaminas (dopamina y noradrenalina), y ácidos fenolcarboxílicos (homovanílico y dihidroxifenilacético).

La benserazida se hidroxila a trihidroxibenzilhidrazina en la mucosa intestinal y en el hígado. Este metabolito es un potente inhibidor de la descarboxilasa aminoácida aromática.

No existen datos farmacocinéticos disponibles de levodopa en insuficiencia hepática.

Eliminación

Cuando la descarboxilasa de la levodopa está inhibida periféricamente, la vida media de eliminación de la levodopa es de aproximadamente 1,5 horas. La vida media de eliminación es ligeramente mayor (aproximadamente 25%) en pacientes de edad avanzada (65-78 años) con enfermedad de Parkinson. El clearance plasmático es de alrededor de 430 ml/minuto.

Menos del 10% de la levodopa se excreta inalterada por los riñones.

La benserazida se elimina fundamentalmente por vía renal. Los metabolitos se excretan en su mayor parte por la orina (64%) y en menor proporción por las heces (24%).

No existen datos farmacocinéticos disponibles de levodopa en insuficiencia renal.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con trastornos de la función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se cuenta con datos farmacocinéticos en pacientes con alteraciones de la función hepática.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada (65-78 años) con enfermedad de Parkinson, tanto la vida media de eliminación como el ABC de la levodopa son aproximadamente un 25% mayores que en aquéllos más jóvenes (34-64 años).

La influencia de la edad, estadísticamente significativa, es clínicamente insignificante y de menor importancia para determinar la posología.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

En estudios de toxicidad crónica en ratas, levodopa/benserazida administrado por vía oral causa cambios esqueléticos dependientes de la dosis, provocando un estrechamiento de los discos epifisarios. Se han producido cambios en los huesos sólo en animales en crecimiento y fueron ocasionados por benserazida. En perros, se observó aumento de las enzimas hepáticas dosis-dependiente, degeneración grasa del hígado, tiempos prolongados de protrombina y la disminución del tejido hematopoyético de la médula ósea.

Genotoxicidad

En el test de Ames, ni levodopa/benserazida ni sus componentes por separado han mostrado ser mutagénicos. No se dispone de otros datos.

Potencial carcinogénico

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con levodopa/benserazida para establecer el potencial carcinogénico.

Toxicidad reproductiva

No se llevaron a cabo estudios de fertilidad en animales para evaluar el efecto de Madopar.

Estudios de toxicidad en la reproducción, no han mostrado efectos teratogénicos o en el desarrollo esquelético de ratones (400 mg/kg), ratas (600 mg/kg) y conejos (120 mg/kg y 150 mg/kg).

A niveles de dosis tóxicas para las madres, aumentaron las muertes intrauterinas (conejos) y/o disminuyó el peso fetal (ratas).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Posología y formas de administración

Posología

Adultos mayores de 25 años (véase Contraindicaciones)

El tratamiento con Madopar 250 debe introducirse gradualmente; la dosis debe ajustarse individualmente para cada paciente para conseguir el efecto adecuado, manteniéndola lo más baja posible en función de los síntomas extrapiramidales y la tolerancia individual. Se deben evitar dosis únicas elevadas.

Las siguientes instrucciones de dosificación deben entenderse como una orientación en general:

a) Tratamiento inicial

En los primeros estadios de la enfermedad de Parkinson, se recomienda empezar el tratamiento con **un cuarto** de comprimido de Madopar 250, de tres a cuatro veces por día. Cuando se haya confirmado la tolerabilidad de la dosificación inicial, se incrementará la posología diaria lentamente (cada 3-7 días), según la respuesta del paciente.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar las reacciones adversas y así ajustar adecuadamente la dosis *(véase Reacciones adversas).*

El efecto óptimo se alcanza generalmente con una dosis diaria de Madopar 250 de 300-800 mg de levodopa más 75-200 mg de benserazida, divididos en tres o más dosis. Puede necesitarse entre 4 y 6 semanas para alcanzar el efecto óptimo. Si fuese necesario seguir incrementando la dosis se hará mensualmente.

b) Terapia de mantenimiento

La dosis de mantenimiento es de medio comprimido de Madopar 250, de tres a seis veces por día. La distribución del número de dosis individuales (no menos de tres) durante el día debe ajustarse para conseguir el efecto óptimo.

Los pacientes que estén en tratamiento con otros agentes anti-parkinsonianos pueden tomar Madopar 250. Sin embargo, a medida que el tratamiento con Madopar 250 avance y los efectos terapéuticos sean evidentes, puede ser necesario reducir la dosis o retirar poco a poco los otros fármacos.

Pacientes tratados previamente con levodopa

El inicio del tratamiento con Madopar 250 podrá efectuarse de un día para otro, siempre que se respete un período libre de tratamiento de por lo menos 12 horas.

De Madopar 250 se prescribirá aproximadamente el 20% de la dosis previa de los comprimidos o cápsulas de 500 mg de levodopa que el enfermo viniera tomando por día.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se debe observar al paciente durante una semana y luego, si es necesario, aumentar la dosis en la forma descripta para los nuevos pacientes.

Pacientes tratados previamente con otras combinaciones de levodopa/inhibidores de descarboxilasa

La terapia anterior debe ser retirada por lo menos 12 horas antes. A fin de minimizar el potencial de los efectos de la interrupción de levodopa, puede ser beneficioso suspender la terapia anterior por la noche e iniciar la terapia con levodopa/benserazida a la mañana siguiente. El comienzo y el aumento de la dosis se deben administrar en la forma descripta para los pacientes no tratados previamente con levodopa.

Uso en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La levodopa y la benserazida se metabolizan en gran medida y menos del 10% de la levodopa se excreta inalterada por los riñones. Por este motivo, aunque no hay datos farmacocinéticos de levodopa en insuficiencia renal, no se prevé que sea necesario un ajuste de dosis en el caso de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Para pacientes con insuficiencia renal grave *(véase Contraindicaciones).*

Los pacientes con uremia que están en hemodiálisis toleran bien Madopar 250 *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).*

Pacientes con insuficiencia hepática

La levodopa se metaboliza principalmente por la descarboxilasa aminoácida aromática que, además de encontrarse en el hígado, está presente en gran proporción en el tracto intestinal, riñón y corazón. Por ello, a pesar de que no existen datos farmacocinéticos sobre la seguridad y la eficacia de Madopar en pacientes con insuficiencia hepática, no se preve necesario un ajuste de dosis en estos pacientes *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).*

Para pacientes con insuficiencia hepática grave *(véase Contraindicaciones).*

Población pediátrica

Madopar 250 está contraindicado en la población pediátrica por razones de seguridad *(véase Contraindicaciones).*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Formas de administración

Los comprimidos birranurados de Madopar 250 pueden fraccionarse para una deglución más fácil.

Se recomienda tomar Madopar 250 por lo menos 30 minutos antes o una hora después de las comidas para evitar el efecto competitivo de una dieta rica en contenido proteico sobre la absorción de levodopa *(véanse Interacciones y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).*

Contraindicaciones

Madopar 250 está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la levodopa o benserazida o a cualquiera de sus excipientes.

- Pacientes que reciben inhibidores no selectivos de la MAO debido al riesgo de crisis hipertensivas *(véase Precauciones y advertencias).* Sin embargo, los inhibidores selectivos MAO-B, como selegilina y rasagilina, o los MAO-A selectivos como la moclobemida no están contraindicados. Las asociaciones de inhibidores selectivos MAO-A y MAO-B son equivalentes a los no selectivos y por lo tanto esta combinación no debe administrarse concomitantemente con Madopar 250 *(véase Interacciones).*

- Pacientes con alteraciones graves endócrinas (feocromocitoma, hipertiroidismo, síndrome de Cushing), renales, hepáticas, cardíacas o en las enfermedades psiquiátricas con componente psicótico.

- Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

- Pacientes menores de 25 años (ya que el desarrollo esquelético fisiológico debe ser completo).

- Durante el embarazo y la lactancia y en mujeres que no estén tomando medidas anticonceptivas adecuadas *(véase Precauciones y advertencias, Fertilidad, embarazo y lactancia).* Si durante la terapia con Madopar 250 ocurre el embarazo, se debe interrumpir el tratamiento (siguiendo las instrucciones del médico prescriptor).

Precauciones y advertencias

Deberá comunicarse a los pacientes un posible empeoramiento pasajero de su estado.

Se debe tener cuidado cuando Madopar 250 se administra a pacientes con alteraciones cardíacas, trastorno preexistente de la arteria coronaria, arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca *(véase Contraindicaciones).* La función cardíaca debe ser controlada con especial cuidado en estos pacientes durante el período de inicio del tratamiento y posteriormente en forma periódica durante todo el tratamiento.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Es necesaria una estrecha vigilancia en pacientes con factores de riesgo (por ejemplo, pacientes de edad avanzada, con antihipertensivos en forma concomitante, u otros medicamentos ortostáticos) o con antecedentes de hipotensión ortostática, especialmente al inicio del tratamiento y al aumentar la dosis.

Advertencias relacionadas con reacciones inmunológicas

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad en individuos susceptibles.

Advertencias relacionadas con efectos neurológicos y psiquiátricos

El tratamiento con Madopar 250 no debe suspenderse bruscamente, por el riesgo de producir una disminución del estímulo dopaminérgico al cerebro, que podría originar síndrome neuroléptico maligno (hiperpirexia y rigidez muscular, posibles cambios fisiológicos y elevación de la creatinina fosfoquinasa sérica, en casos graves otros signos adicionales pueden ser mioglobinuria, rabdomiólisis, e insuficiencia renal aguda) que puede ser potencialmente mortal. En caso de que aparezcan estos síntomas y signos combinados debe someterse al paciente a una estrecha vigilancia médica y, si fuese necesario, hospitalizarse y administrar rápidamente el tratamiento sintomático adecuado. Puede volverse a administrar Madopar 250 después de una evaluación apropiada.

Se recomienda observar a los pacientes por la posible aparición de efectos secundarios de naturaleza psiquiátrica debido al aumento dopaminérgico.

La depresión es un síntoma clínico de los pacientes con la enfermedad de Parkinson y puede también manifestarse en quienes son tratados con Madopar 250. Estos pacientes deben vigilarse por los cambios psicológicos y la depresión con o sin ideación suicida.

En los estadios avanzados del tratamiento pueden producirse movimientos involuntarios (por ejemplo, coreiformes o atetósicos) que normalmente pueden eliminarse o disminuirse mediante una reducción de la dosis. Con el tratamiento prolongado pueden también encontrarse fluctuaciones en la respuesta terapéutica, incluyendo episodios de “bloqueo”, deterioro de fin de dosis y el fenómeno “on-off”. Estos efectos pueden normalmente eliminarse o hacerse más tolerables mediante una reducción de la dosis y mediante la administración de dosis individuales más pequeñas con mayor frecuencia. Como estos efectos secundarios no tienen por qué ser recurrentes, se puede intentar aumentar la dosis posteriormente para intensificar la acción terapéutica.

Trastornos en el control de impulsos

Estos pacientes deben ser controlados por el desarrollo de trastornos en el control de impulsos. Pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que pueden ocurrir síntomas de la conducta debido a los trastornos en el control de impulsos como ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, tendencia compulsiva a comprar, comer en exceso o en forma compulsiva. Estas manifestaciones pueden presentarse en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/o otros tratamientos con fármacos dopaminérgicos como la levodopa, incluyendo Madopar 250. Si se desarrollan estos síntomas, se recomienda revisar el tratamiento.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Madopar puede inducir a un síndrome de desregulación de la dopamina por un uso excesivo del producto. Un pequeño grupo de pacientes sufren alteraciones cognitivas y de la conducta, que pueden atribuirse directamente a la toma de cantidades mayores de medicación, en contra del consejo médico y más allá de la dosis necesaria para tratar sus discapacidades motoras.

Advertencias relacionadas con efectos oculares

Se recomienda efectuar regularmente controles de la presión intraocular en los pacientes con glaucoma de ángulo abierto, debido a que la levodopa teóricamente puede aumentar la presión intraocular.

Advertencias relacionadas con interacciones

Si un paciente necesita la administración de anestesia general, se continuará el tratamiento con Madopar 250 hasta el momento de la intervención quirúrgica, excepto en el caso de halotano. En anestesia general con halotano, se interrumpirá la administración de Madopar 250 de 12 a 48 horas antes de la intervención quirúrgica, ya que podrían producirse fluctuaciones en la presión sanguínea y/o arritmias. La terapia con Madopar 250 puede establecerse después de la cirugía, aumentando progresivamente las dosis hasta el nivel preoperatorio.

Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento se deben realizar evaluaciones periódicas de la función hepática, renal, cardiovascular y hemograma.

En pacientes diabéticos los niveles de azúcar en sangre deben ser controlados con más frecuencia, y la dosis de los antidiabéticos ajustada consecuentemente.

Se ha notificado la inducción de una disminución en el recuento de glóbulos rojos (por ejemplo, anemia hemolítica, trombocitopenia y leucopenia). En algún caso se han informado agranulocitosis y pancitopenia, pero no se pudo establecer ni se descartó una asociación con la administración de Madopar 250. Por ello, durante el tratamiento se realizan periódicamente recuento de glóbulos rojos.

Melanoma maligno

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo de desarrollar un melanoma que la población general (aproximadamente de 2 a 6 veces mayor). No está claro si el aumento del riesgo observado fue debido a la enfermedad de Parkinson, o a otros factores tales como la levodopa que se utiliza para tratar la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, se recomienda a los pacientes vigilar los melanomas de forma regular, cuando se utiliza Madopar 250 para cualquier indicación. Lo ideal sería que los exámenes periódicos de la piel fueran realizados por personas idóneas (por ejemplo, dermatólogos).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, Madopar 250 puede afectar a la habilidad para conducir o manejar maquinaria. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución hasta que no se sepa cómo responde el paciente al tratamiento.

Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con Madopar 250 que si presentan somnolencia y/o episodios repentinos de sueño se abstengan de conducir o participar en actividades en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo de lesión grave o muerte para ellos o para los demás (por ejemplo, utilización de máquinas) hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido *(véase también Precauciones y advertencias).*

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad.

Se recomienda realizar un test de embarazo previo al tratamiento para descartar un embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo

Madopar 250 está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén tomando medidas anticonceptivas apropiadas *(véanse Contraindicaciones y Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad),* porque existe la posibilidad de que se produzcan alteraciones esqueléticas en el feto y en niños.

Si una mujer que está tomando Madopar 250 se embaraza, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

No se ha establecido la seguridad de Madopar durante el parto.

Lactancia

Dado que se desconoce si la benserazida pasa a la leche materna, las madres que requieran un tratamiento con Madopar 250, no deben dar el pecho a sus bebés, ya que no se puede excluir la aparición de malformaciones esqueléticas en los niños lactantes.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Interacciones

Interacciones farmacocinéticas

La administración concomitante del agente anticolinérgico trihexifenidilo con la dosis estándar de Madopar 250 reduce la absorción en velocidad, pero no en magnitud de levodopa.

El sulfato ferroso disminuye la concentración plasmática máxima y el ABC de la levodopa en un 30-50%. Los cambios farmacocinéticos observados durante el tratamiento concomitante con sulfato ferroso parecen ser clínicamente significativos en algunos pacientes, pero no en todos.

La metoclopramida aumenta la velocidad de absorción de la levodopa.

La domperidona puede incrementar la biodisponibilidad de levodopa como resultado de un aumento en la absorción de levodopa en el intestino.

Interacciones farmacodinámicas

Los neurolépticos, los opioides y los medicamentos antihipertensivos que contienen reserpina pueden reducir el efecto de Madopar 250.

La coadministración concomitante de antipsicóticos con propiedades bloqueantes del receptor de la dopamina, en particular los antagonistas del receptor D2 pueden antagonizar los efectos antiparkinsonianos de Madopar 250, por lo tanto, debe llevarse a cabo con cuidado, y el paciente debe ser observado cuidadosamente por la pérdida del efecto antiparkinsoniano y por el empeoramiento de los síntomas parkinsonianos. La levodopa puede reducir los efectos antipsicóticos de estos medicamentos, por lo que la administración concomitante debe realizarse con precaución.

Se ha producido hipotensión postural sintomática, cuando la combinación de levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa se añaden al tratamiento de pacientes que ya reciben antihipertensivos. Madopar 250 necesita ser introducido cautelosamente en pacientes que están recibiendo medicación antihipertensiva. Es necesario controlar la presión arterial para permitir un ajuste de dosis de cualquiera de los fármacos que así lo requieran.

La administración simultánea de Madopar 250 con simpaticomiméticos (como epinefrina, norepinefrina, isoproterenol o anfetaminas, las cuales estimulan el sistema nervioso simpaticomimético) puede potenciar sus efectos, por lo tanto, no se recomienda estas asociaciones. Si tal combinación es necesaria, se controlará la función cardiovascular y se reducirá la dosis del agente simpaticomimético.

Si se va a administrar Madopar 250 a pacientes en tratamiento con inhibidores no selectivos de la MAO, debe dejarse un intervalo de por lo menos 2 semanas desde el cese del tratamiento con los inhibidores de la MAO hasta el inicio con Madopar 250. Si esto no se tiene en cuenta pueden aparecer efectos secundarios como crisis hipertensivas *(véase Contraindicaciones).* Los inhibidores selectivos MAO-B como la selegilina y rasagilina y los selectivos MAO-A como la moclobemida, pueden administrarse a pacientes que estén recibiendo Madopar 250. Se recomienda reajustar la dosis de levodopa de acuerdo con las necesidades individuales de cada paciente, teniendo en cuenta tanto la eficacia como la tolerabilidad.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La combinación de inhibidores selectivos MAO-A y MAO-B es equivalente a la inhibición MAO no selectiva y por lo tanto no debe administrarse concomitantemente con Madopar 250.

La asociación con otros agentes antiparkinsonianos como anticolinérgicos, amantadina, selegilina, bromocriptina y agonistas dopamínicos está permitida, aunque hay que tener en cuenta que se pueden potenciar no sólo los efectos deseados sino también los adversos. Puede ser necesario reducir la dosis de Madopar 250 o la del otro agente. Puede requerirse disminuir la dosis de Madopar 250 cuando se inicie un tratamiento adyuvante con un inhibidor de la COMT. La administración de anticolinérgicos no debe suspenderse bruscamente al empezar el tratamiento con Madopar 250, ya que la levodopa tardará un tiempo en empezar a tener efecto.

La levodopa puede modificar los resultados de laboratorio en la determinación de los niveles de catecolaminas, creatinina, ácido úrico y glucosa. Los resultados de los análisis de orina pueden ser falsos positivos para cuerpos cetónicos.

El test de Coombs puede dar resultados falsos positivos en pacientes que estén tomando Madopar 250.

Se observa una disminución del efecto cuando el fármaco se administra con una comida con alto contenido en proteínas. La levodopa es un aminoácido neutro grande y compite con este tipo de aminoácidos procedentes de la dieta proteica para su transporte a través de la mucosa gástrica y la barrera hematoencefálica.

Anestesia general con halotano

Debe interrumpirse la administración de Madopar 250 de 12 a 48 horas antes de una intervención quirúrgica que requiera anestesia general con halotano, ya que podrían producirse fluctuaciones en la presión sanguínea y/o arritmias.

Para anestesia general con otros anestésicos consultar *"Precauciones y advertencias"*.

Reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles) que aparecen cuando se administra Madopar 250.

La clasificación de las frecuencias es la siguiente: muy frecuentes 1/10, frecuentes 1/100 a <1/10, poco frecuentes 1/1.000 a <1/100, raras 1/10.000 a <1/1.000, muy raras <1/10.000 y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 1. Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia no conocida	Anemia hemolítica
	Leucopenia
	Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuencia no conocida	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuencia no conocida	Síndrome de desregulación de la dopamina
	Confusión
	Depresión
	Agitación*
	Ansiedad*
	Insomnio*
	Alucinaciones*
	Delirios*
	Desorientación*
	Juego patológico, ludopatía
	Aumento de la libido
	Hipersexualidad
	Tendencia compulsiva por comprar
	Comer en exceso
	Síntomas de trastornos en la alimentación

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 1. Reacciones adversas (continuación)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuencia no conocida	Pérdida del sentido del gusto
	Alteración en el sentido del gusto
	Discinesia (movimientos coreiformes y atetósicos)
	Fluctuaciones de la respuesta terapéutica
	Fenómeno de congelación
	Deterioro de fin de dosis
	Fenómeno “on-off”
	Somnolencia
	Episodios repentinos de sueño
Trastornos cardíacos	
Frecuencia no conocida	Arritmia
Trastornos vasculares	
Frecuencia no conocida	Hipotensión ortostática
Trastornos gastrointestinales	
Frecuencia no conocida	Náuseas
	Vómitos
	Diarrea
	Decoloración en la saliva
	Decoloración en la lengua
	Decoloración en los dientes
	Decoloración de la mucosa oral

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 1. Reacciones adversas (continuación)

Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	Aumento de las transaminasas
	Aumento de la fosfatasa alcalina
	Aumento de la Gamma-glutamiltransferasa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia no conocida	Prurito
	Rash cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Síndrome de piernas inquietas
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia no conocida	Aumento de urea en sangre
	Alteración en la coloración de la orina

* Estas reacciones pueden ocurrir sobre todo en pacientes ancianos y en pacientes con historial previo de dichos trastornos.

Trastornos en el control de impulsos

Ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, tendencia compulsiva por comprar, comer en exceso o en forma compulsiva, pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina u otros tratamientos con fármacos dopaminérgicos como la levodopa, e incluye Madopar 250.

Trastornos del sistema nervioso

En los estadios avanzados del tratamiento puede manifestarse discinesia (por ejemplo, movimientos coreiformes o atetósicos). Con la disminución de la dosis, puede desaparecer o disminuir a niveles tolerables.

Con el tratamiento prolongado pueden también encontrarse fluctuaciones en la respuesta terapéutica.

Se incluyen episodios de congelación, deterioro de fin de dosis y el fenómeno “on-off”. Estos efectos se pueden eliminar o hacerse más tolerables mediante un ajuste de dosis y puede darse dosis más pequeñas con más frecuencia. Se puede intentar aumentar la dosis posteriormente para intensificar la acción terapéutica.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El tratamiento con Madopar 250 puede producir somnolencia y muy raramente ha sido asociado con somnolencia diurna excesiva y episodios de sueño repentino.

Trastornos vasculares

Los trastornos ortostáticos generalmente mejoran con una reducción de la dosis de Madopar 250.

Trastornos gastrointestinales

Estas perturbaciones ocurren principalmente en los primeros estadios del tratamiento y pueden controlarse en gran medida administrando Madopar 250 con algún alimento de bajo contenido proteico o bebida o incrementando la dosis óptima en forma paulatina.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Síndrome de piernas inquietas

El desarrollo de estos síntomas aumenta cuando se cambia el horario de tarde/noche a principio de la tarde y de la noche antes de tomar la siguiente dosis nocturna, pues es el efecto secundario más común después de un tratamiento dopaminérgico a largo plazo.

Exploraciones complementarias

Color de la orina alterado, normalmente adquiere un tono rojizo que se oscurece con el tiempo. Otros fluidos corporales o tejidos también pueden decolorarse o teñirse, incluida la saliva, lengua, dientes o mucosa oral.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Madopar® 250 al Área de Farmacovigilancia de Investi S. A. al siguiente teléfono (011) 4346-9910.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

"Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234".

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sobredosificación

Síntomas y signos

Los síntomas y signos de sobredosis son cualitativamente similares a las reacciones adversas de Madopar 250 con dosis terapéuticas, pero pueden ser de mayor gravedad. La sobredosis puede dar lugar a efectos adversos cardiovasculares (por ejemplo, arritmias cardíacas), alteraciones psiquiátricas (por ejemplo, confusión e insomnio), efectos gastrointestinales (por ejemplo, náuseas y vómitos) y movimientos involuntarios *(véase Reacciones adversas).*

Tratamiento

Seguimiento de los signos vitales del paciente y medidas de apoyo según el estado clínico del mismo. En algunos pacientes puede ser necesario tratamiento asintomático para las reacciones cardiovasculares (por ejemplo, antiarrítmicos) o para los efectos del sistema nervioso central (por ejemplo, estimulantes respiratorios, neurolépticos).

Además, se debe prevenir la absorción adicional mediante el método que se considere más apropiado según la práctica habitual.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;
Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Presentación

Madopar 250 comprimidos birranurados	envases con 2, 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 (los dos últimos para Uso Exclusivo Hospitalario).

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 34.580.

Fabricado por: Produtos Roche Q. F. S. A.
Estrada dos Bandeirantes 2020
Río de Janeiro, Brasil

Para: Roche International Limited
Montevideo, Uruguay

Importado por: Investi Farma S. A.
Lisandro de la Torre 2160, C1440ECW
Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Viviana S. Rivas
Farmacéutica y Bioquímica

Información al Consumidor (Argentina):
(011) 4346-9910

Fecha de última revisión: marzo 2020.
RI+AEMPS (rev Feb 2020)+ANMAT (Nvo link RA)+CDS: 8.0C.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46584526-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-27320579 PROSP 250 BIRRAN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 10:13:32 -03:00

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 10:13:32 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Madopar® HBS
Levodopa + Benserazida
Roche

Cápsulas

Industria Brasilera
Expendio bajo receta

Composición

Cada cápsula de Madopar HBS contiene 100 mg de levodopa: 3-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina y 28,5 mg de benserazida ClH: 1-DL-seril-2-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidrazina clorhidrato, corresponde a 25 mg de benserazida, en un excipiente compuesto por hidroxipropilmetilcelulosa 4.000 cP: 68,0 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 50 cP: 47,0 mg, aceite de ricino hidrogenado 30,0 mg, fosfato dibásico de calcio anhidro 27,5 mg, manitol 18,0 mg, talco 10,0 mg, polivinilpirrolidona 6,0 mg y estearato de magnesio 5,0 mg.

Acción terapéutica

Antiparkinsoniano.

Indicaciones

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: N04B A02.
Grupo farmacoterapéutico: Antiparkinsoniano, agente dopaminérgico.

Propiedades farmacodinámicas

La dopamina, que actúa como neurotransmisor en el cerebro, se encuentra en una concentración insuficiente en los ganglios basales de los pacientes parkinsonianos. Se consigue una terapia de sustitución administrando levodopa, precursor directo de la dopamina, debido a que la capacidad de la dopamina para atravesar la barrera hematoencefálica es muy limitada.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Después de ser administrada, la levodopa es rápidamente descarboxilada en dopamina, tanto en el cerebro como en las regiones extracerebrales. De ello resulta que la mayor parte de la levodopa administrada no está disponible a nivel de los núcleos grises centrales y que la dopamina producida en la periferia ocasiona con frecuencia efectos secundarios. Por lo tanto, es particularmente interesante bloquear específicamente la descarboxilación extracerebral de la levodopa mediante la administración simultánea de levodopa y de benserazida, inhibidor de la descarboxilasa periférica.

Madopar HBS es una asociación de estas dos sustancias en una proporción 4:1. En los ensayos clínicos y durante el uso terapéutico se ha demostrado que esta proporción es óptima y tan eficaz como dosis mayores de levodopa en monoterapia.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Madopar HBS es una formulación especial que se caracteriza por proporcionar un tiempo prolongado de liberación de los principios activos en el estómago, donde las cápsulas permanecen durante 3 a 6 horas. El estómago, por lo tanto, actúa como un reservorio del medicamento.

La levodopa se absorbe mayoritariamente en la porción superior del intestino delgado.

Los principios activos se liberan lentamente en el estómago. Las concentraciones plasmáticas máximas de levodopa, un 20-30% de las alcanzadas con los comprimidos, se alcanzan a las dos o tres horas de la administración. La curva de la concentración plasmática frente al tiempo muestra una duración media (tiempo durante el cual la concentración plasmática es igual o mayor a la mitad de la concentración máxima), más prolongada que con los comprimidos estándar de Madopar 250, lo que pone de manifiesto sus propiedades de liberación controlada.

La biodisponibilidad de Madopar HBS es aproximadamente de 50-70% de la de los comprimidos estándares, y no se afecta por la comida. Las concentraciones plasmáticas de levodopa no se modifican por los alimentos, pero se alcanzan más tarde (unas 5 horas) si se administran después de una comida. La coadministración de antiácidos con Madopar HBS reduce la cantidad de levodopa absorbida en un 32% *(véase Interacciones).*

Distribución

Levodopa atraviesa la mucosa gástrica y la barrera hematoencefálica por un sistema de transporte saturable. No se une a las proteínas plasmáticas y su volumen de distribución es de 57 litros. El ABC de la levodopa en líquido cefalorraquídeo corresponde al 12% del ABC en el plasma.

A diferencia de la levodopa, la benserazida no penetra la barrera hematoencefálica en dosis terapéuticas. Se concentra en su mayor parte en los riñones, pulmones, intestino delgado e hígado. La benserazida atraviesa la placenta.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Biotransformación

La levodopa se metaboliza por dos rutas principales (descarboxilación y O-metilación) y dos secundarias (transaminación y oxidación).

La descarboxilasa aminoácida aromática transforma la levodopa en dopamina. Los principales productos de degradación de esta ruta son los ácidos homovanílico y dihidroxifenilacético.

La catecol-O-metiltransferasa metila la levodopa a 3-O-metildopa. Este metabolito plasmático mayoritario tiene una vida media de eliminación de 15 horas, y se acumula en aquellos pacientes que reciben dosis terapéuticas de Madopar HBS.

La disminución de la descarboxilación periférica de levodopa cuando se administra con benserazida se refleja por mayores niveles plasmáticos de levodopa y 3-O-metildopa, y menores concentraciones plasmáticas de catecolaminas (dopamina y noradrenalina), y ácidos fenolcarboxílicos (homovanílico y dihidroxifenilacético).

La benserazida se hidroxila a trihidroxibenzilhidrazina en la mucosa intestinal y en el hígado. Este metabolito es un potente inhibidor de la descarboxilasa aminoácida aromática.

No existen datos farmacocinéticos disponibles de levodopa en insuficiencia hepática.

Eliminación

Cuando la descarboxilasa de la levodopa está inhibida periféricamente, la vida media de eliminación de la levodopa es de aproximadamente ~~de~~ 1,5 horas. La vida media de eliminación es ligeramente mayor (aproximadamente 25%) en pacientes de edad avanzada (65-78 años) con enfermedad de Parkinson. El clearance plasmático es de alrededor de 430 ml/minuto.

La benserazida se elimina fundamentalmente por vía renal. Los metabolitos se excretan en su mayor parte por la orina (64%) y en menor proporción por las heces (24%).

No existen datos farmacocinéticos disponibles de levodopa en insuficiencia renal.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con trastornos de la función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se cuenta con datos farmacocinéticos en pacientes con alteraciones de la función hepática.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada (65-78 años) con enfermedad de Parkinson, tanto la vida media de eliminación como el ABC de la levodopa son aproximadamente un 25% mayores que en aquéllos más jóvenes (34-64 años).

La influencia de la edad, estadísticamente significativa, es clínicamente insignificante y de menor importancia para determinar la posología.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

En estudios de toxicidad crónica en ratas, levodopa/benserazida administrado por vía oral causa cambios esqueléticos dependientes de la dosis, provocando un estrechamiento de los discos epifisarios. Se han producido cambios en los huesos sólo en animales en crecimiento y fueron ocasionados por benserazida. En perros, se observó aumento de las enzimas hepáticas dosis-dependiente, degeneración grasa del hígado, tiempos prolongados de protrombina y la disminución del tejido hematopoyético de la médula ósea.

Genotoxicidad

En el test de Ames, ni levodopa/benserazida ni sus componentes por separado han mostrado ser mutagénicos. No se dispone de otros datos.

Potencial carcinogénico

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con levodopa/benserazida para establecer el potencial carcinogénico.

Toxicidad reproductiva

No se llevaron a cabo estudios de fertilidad en animales para evaluar el efecto de Madopar HBS.

Estudios de toxicidad en la reproducción, no han mostrado efectos teratogénicos o en el desarrollo esquelético de ratones (400 mg/kg), ratas (600 mg/kg) y conejos (120 mg/kg y 150 mg/kg).

A niveles de dosis tóxicas para las madres, aumentaron las muertes intrauterinas (conejos) y/o disminuyó el peso fetal (ratas).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Posología y formas de administración

Posología

Adultos mayores de 25 años (véase Contraindicaciones)

Administración por vía oral.

El inicio del tratamiento con Madopar HBS debe hacerse con una cápsula preferentemente como dosis por la mañana, pudiéndose agregar posteriormente otra cápsula por día.

El cambio de pacientes tratados con Madopar 250 a Madopar HBS se hará preferentemente de un día a otro, empezando con la dosis de la mañana, la dosis diaria y los intervalos deben ser inicialmente los mismos que con Madopar 250.

Se debe tener en cuenta que Madopar 250 contiene 200 mg de levodopa y 50 mg de benserazida, mientras que Madopar HBS contiene 100 mg de levodopa y 25 mg de benserazida.

Después de dos o tres días, debe incrementarse gradualmente la dosis de Madopar HBS en un 50% aproximadamente.

Debido a sus propiedades farmacocinéticas, el inicio de la acción de Madopar HBS es más lento. Puede alcanzarse un efecto clínico más rápidamente administrando Madopar HBS junto con Madopar 250. Esta administración concomitante puede ser especialmente útil en la primera dosis de la mañana, la cual conviene que sea más alta que las siguientes. Puede emplearse una dosis total de levodopa de 200 mg a 2.000 mg/día.

El ajuste posológico de Madopar HBS debe efectuarse lenta y cuidadosamente, dejando transcurrir como mínimo dos o tres días después de cada modificación de la dosis.

En caso necesario, se recomienda continuar el tratamiento anterior con Madopar 250 si la respuesta a Madopar HBS es inadecuada.

Si la respuesta a Madopar HBS es excesiva (por ejemplo, discinesia), debe corregirse preferentemente incrementando el intervalo entre las dosis, en lugar de reduciendo éstas.

En pacientes con inmovilidad nocturna, se han comprobado los efectos positivos después de un incremento gradual de la última dosis nocturna hasta 200 mg/50 mg de Madopar HBS al acostarse.

Se debe ajustar la dosis con precaución en todos los pacientes. Aquellos que estén en tratamiento con otros agentes anti-parkinsonianos pueden tomar Madopar HBS. Sin embargo, a medida que el tratamiento con Madopar HBS avance y los efectos terapéuticos sean evidentes, puede ser necesario reducir la dosis o retirar poco a poco los otros fármacos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Uso en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La levodopa y la benserazida se metabolizan en gran medida y menos del 10% de la levodopa se excreta inalterada por los riñones. Por este motivo, aunque no hay datos farmacocinéticos de levodopa en insuficiencia renal, no se prevé que sea necesario un ajuste de dosis en el caso de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Para pacientes con insuficiencia renal grave *(véase Contraindicaciones).*

Los pacientes con uremia que están en hemodiálisis toleran bien Madopar HBS *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).*

Pacientes con insuficiencia hepática

La levodopa se metaboliza principalmente por la descarboxilasa aminoácida aromática que, además de encontrarse en el hígado, está presente en gran proporción en el tracto intestinal, riñón y corazón. Por ello, a pesar de que no existen datos farmacocinéticos sobre la seguridad y la eficacia de Madopar HBS en pacientes con insuficiencia hepática, no se preve necesario un ajuste de dosis en estos pacientes *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).*

Para pacientes con insuficiencia hepática grave *(véase Contraindicaciones).*

Población pediátrica

Madopar HBS está contraindicado en la población pediátrica por razones de seguridad *(véase Contraindicaciones).*

Formas de administración

Se debe informar a los pacientes que ingieran las cápsulas de Madopar HBS enteras y sin masticar.

Se recomienda tomar Madopar HBS por lo menos 30 minutos antes o una hora después de las comidas para evitar el efecto competitivo de una dieta rica en contenido proteico sobre la absorción de levodopa *(véanse Interacciones y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Contraindicaciones

Madopar HBS está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la levodopa o benserazida o a cualquiera de sus excipientes.

- Pacientes que reciben inhibidores no selectivos de la MAO debido al riesgo de crisis hipertensivas *(véase Precauciones y advertencias)*. Sin embargo, los inhibidores selectivos MAO-B, como selegilina y rasagilina, o los MAO-A selectivos como la moclobemida no están contraindicados. Las asociaciones de inhibidores selectivos MAO-A y MAO-B son equivalentes a los no selectivos y por lo tanto esta combinación no debe administrarse concomitantemente con Madopar HBS *(véase Interacciones).*

- Pacientes con alteraciones graves endócrinas (feocromocitoma, hipertiroidismo, síndrome de Cushing), renales, hepáticas, cardíacas o en las enfermedades psiquiátricas con componente psicótico.

- Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

- Pacientes menores de 25 años (ya que el desarrollo esquelético fisiológico debe ser completo).

- Durante el embarazo y la lactancia y en mujeres que no estén tomando medidas anticonceptivas adecuadas *(véase Precauciones y advertencias, Fertilidad, embarazo y lactancia).* Si durante la terapia con Madopar HBS ocurre el embarazo, se debe interrumpir el tratamiento (siguiendo las instrucciones del médico prescriptor).

Precauciones y advertencias

Deberá comunicarse a los pacientes un posible empeoramiento pasajero de su estado.

Se debe tener cuidado cuando Madopar HBS se administra a pacientes con alteraciones cardíacas, trastorno preexistente de la arteria coronaria, arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca *(véase Contraindicaciones).* La función cardíaca debe ser controlada con especial cuidado en estos pacientes durante el período de inicio del tratamiento y posteriormente en forma periódica durante todo el tratamiento.

Es necesaria una estrecha vigilancia en pacientes con factores de riesgo (por ejemplo, pacientes de edad avanzada, con antihipertensivos en forma concomitante, u otros medicamentos ortostáticos) o con antecedentes de hipotensión ortostática, especialmente al inicio del tratamiento y al aumentar la dosis.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Advertencias relacionadas con reacciones inmunológicas

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad en individuos susceptibles.

Advertencias relacionadas con efectos neurológicos y psiquiátricos

El tratamiento con Madopar HBS no debe suspenderse bruscamente, por el riesgo de producir una disminución del estímulo dopaminérgico al cerebro, que podría originar síndrome neuroléptico maligno (hiperpirexia y rigidez muscular, posibles cambios fisiológicos y elevación de la creatinina fosfoquinasa sérica, en casos graves otros signos adicionales pueden ser mioglobinuria, rabdomiólisis, e insuficiencia renal aguda) que puede ser potencialmente mortal. En caso de que aparezcan estos síntomas y signos combinados debe someterse al paciente a una estrecha vigilancia médica y, si fuese necesario, hospitalizarlo y administrarle rápidamente el tratamiento sintomático adecuado. Puede volverse a administrar Madopar HBS después de una evaluación apropiada.

Se recomienda observar a los pacientes por la posible aparición de efectos secundarios de naturaleza psiquiátrica debido al aumento dopaminérgico.

La depresión es un síntoma clínico de los pacientes con la enfermedad de Parkinson y puede también manifestarse en quienes son tratados con Madopar HBS. Estos pacientes deben vigilarse por los cambios psicológicos y la depresión con o sin ideación suicida.

En los estadios avanzados del tratamiento pueden producirse movimientos involuntarios (por ejemplo, coreiformes o atetósicos) que normalmente pueden eliminarse o disminuirse mediante una reducción de la dosis. Con el tratamiento prolongado pueden también encontrarse fluctuaciones en la respuesta terapéutica, incluyendo episodios de “bloqueo”, deterioro de fin de dosis y el fenómeno “on-off”. Estos efectos pueden normalmente eliminarse o hacerse más tolerables mediante una reducción de la dosis y mediante la administración de dosis individuales más pequeñas con mayor frecuencia. Como estos efectos secundarios no tienen por qué ser recurrentes, se puede intentar aumentar la dosis posteriormente para intensificar la acción terapéutica.

Trastornos en el control de impulsos

Estos pacientes deben ser controlados por el desarrollo de trastornos en el control de impulsos. Pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que pueden ocurrir síntomas de la conducta debido a los trastornos en el control de impulsos como ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, tendencia compulsiva a comprar, comer en exceso o en forma compulsiva. Estas manifestaciones pueden presentarse en pacientes tratados con agonistas de la dopamina u otros tratamientos con fármacos dopaminérgicos como la levodopa, incluyendo Madopar HBS. Si se desarrollan estos síntomas, se recomienda revisar el tratamiento.

Madopar HBS puede inducir a un síndrome de desregulación de la dopamina por un uso excesivo del producto. Un pequeño grupo de pacientes sufren alteraciones cognitivas y de la conducta, que pueden atribuirse directamente a la toma de cantidades mayores de medicación, en contra del consejo médico y más allá de la dosis necesaria para tratar sus discapacidades motoras.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Advertencias relacionadas con efectos oculares

Se recomienda efectuar regularmente controles de la presión intraocular en los pacientes con glaucoma de ángulo abierto, debido a que la levodopa teóricamente puede aumentar la presión intraocular.

Advertencias relacionadas con interacciones

Si un paciente necesita la administración de anestesia general, se continuará el tratamiento con Madopar HBS hasta el momento de la intervención quirúrgica, excepto en el caso de halotano. En anestesia general con halotano, se interrumpirá la administración de Madopar HBS de 12 a 48 horas antes de la intervención quirúrgica, ya que podrían producirse fluctuaciones en la presión sanguínea y/o arritmias. La terapia con Madopar HBS puede establecerse después de la cirugía, aumentando progresivamente las dosis hasta el nivel preoperatorio.

Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento se deben realizar evaluaciones periódicas de la función hepática, renal, cardiovascular y hemograma.

En pacientes diabéticos los niveles de azúcar en sangre deben ser controlados con más frecuencia, y la dosis de los antidiabéticos ajustada consecuentemente.

Se ha notificado la inducción de una disminución en el recuento de glóbulos rojos (por ejemplo, anemia hemolítica, trombocitopenia y leucopenia). En algún caso se han informado agranulocitosis y pancitopenia, pero no se pudo establecer ni se descartó una asociación con la administración de Madopar HBS. Por ello, durante el tratamiento se realizan periódicamente recuento de glóbulos rojos.

Melanoma maligno

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo de desarrollar un melanoma que la población general (aproximadamente de 2 a 6 veces mayor). No está claro si el aumento del riesgo observado fue debido a la enfermedad de Parkinson, o a otros factores tales como la levodopa que se utiliza para tratar la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, se recomienda a los pacientes vigilar los melanomas de forma regular, cuando se utiliza Madopar HBS para cualquier indicación. Lo ideal sería que los exámenes periódicos de la piel fueran realizados por personas idóneas (por ejemplo, dermatólogos).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, Madopar HBS puede afectar a la habilidad para conducir o manejar maquinaria. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución hasta que no se sepa cómo responde el paciente al tratamiento.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con Madopar HBS que si presentan somnolencia y/o episodios repentinos de sueño se abstengan de conducir o participar en actividades en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo de lesión grave o muerte para ellos o para los demás (por ejemplo, utilización de máquinas) hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido *(véase también Precauciones y advertencias).*

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad.

Se recomienda realizar un test de embarazo previo al tratamiento para descartar un embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo

Madopar HBS está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén tomando medidas anticonceptivas apropiadas *(véanse Contraindicaciones y Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad),* porque existe la posibilidad de que se produzcan alteraciones esqueléticas en el feto y en niños.

Si una mujer que está tomando Madopar HBS se embaraza, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

No se ha establecido la seguridad de Madopar HBS durante el parto.

Lactancia

Dado que se desconoce si la benserazida pasa a la leche materna, las madres que requieran un tratamiento con Madopar HBS, no deben dar el pecho a sus bebés, ya que no se puede excluir la aparición de malformaciones esqueléticas en los niños lactantes.

Interacciones

Interacciones farmacocinéticas

La administración concomitante del agente anticolinérgico trihexifenidilo con la dosis estándar de Madopar HBS no afecta a la farmacocinética de levodopa.

La coadministración de antiácidos con Madopar HBS reduce la absorción de levodopa en un 32%.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El sulfato ferroso disminuye la concentración plasmática máxima y el ABC de la levodopa en un 30-50%. Los cambios farmacocinéticos observados durante el tratamiento concomitante con sulfato ferroso parecen ser clínicamente significativos en algunos pacientes, pero no en todos.

La metoclopramida aumenta la velocidad de absorción de la levodopa.

La domperidona puede incrementar la biodisponibilidad de levodopa como resultado de un aumento en la absorción de levodopa en el intestino.

Interacciones farmacodinámicas

Los neurolépticos, los opioides y los medicamentos antihipertensivos que contienen reserpina pueden reducir el efecto de Madopar HBS.

La coadministración concomitante de antipsicóticos con propiedades bloqueantes del receptor de la dopamina, en particular los antagonistas del receptor D2 pueden antagonizar los efectos antiparkinsonianos de Madopar HBS, por lo tanto, debe llevarse a cabo con cuidado, y el paciente debe ser observado cuidadosamente por la pérdida del efecto antiparkinsoniano y por el empeoramiento de los síntomas parkinsonianos. La levodopa puede reducir los efectos antipsicóticos de estos medicamentos, por lo que la administración concomitante debe realizarse con precaución.

Se ha producido hipotensión postural sintomática, cuando la combinación de levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa se añaden al tratamiento de pacientes que ya reciben antihipertensivos. Madopar HBS necesita ser introducido cautelosamente en pacientes que están recibiendo medicación antihipertensiva. Es necesario controlar la presión arterial para permitir un ajuste de dosis de cualquiera de los fármacos que así lo requieran.

La administración simultánea de Madopar HBS con simpaticomiméticos (como epinefrina, norepinefrina, isoproterenol o anfetaminas, las cuales estimulan el sistema nervioso simpaticomimético) puede potenciar sus efectos, por lo tanto, no se recomienda estas asociaciones. Si tal combinación es necesaria, se controlará la función cardiovascular y se reducirá la dosis del agente simpaticomimético.

Si se va a administrar Madopar HBS a pacientes en tratamiento con inhibidores no selectivos de la MAO, debe dejarse un intervalo de por lo menos 2 semanas desde el cese del tratamiento con los inhibidores de la MAO hasta el inicio con Madopar HBS. Si esto no se tiene en cuenta pueden aparecer efectos secundarios como crisis hipertensivas *(véase Contraindicaciones).* Los inhibidores selectivos MAO-B como la selegilina y rasagilina y los selectivos MAO-A como la moclobemida, pueden administrarse a pacientes que estén recibiendo Madopar HBS. Se recomienda reajustar la dosis de levodopa de acuerdo con las necesidades individuales de cada paciente, teniendo en cuenta tanto la eficacia como la tolerabilidad.

La combinación de inhibidores selectivos MAO-A y MAO-B es equivalente a la inhibición MAO no selectiva y por lo tanto no debe administrarse concomitantemente con Madopar HBS.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La combinación con otros agentes antiparkinsonianos como anticolinérgicos, amantadina, selegilina, bromocriptina y agonistas dopamínicos está permitida, aunque hay que tener en cuenta que se pueden potenciar no sólo los efectos deseados sino también los adversos. Puede ser necesario reducir la dosis de Madopar HBS o la del otro agente. Puede requerirse disminuir la dosis de Madopar HBS cuando se inicie un tratamiento adyuvante con un inhibidor de la COMT. La administración de anticolinérgicos no debe suspenderse bruscamente al empezar el tratamiento con Madopar HBS, ya que la levodopa tardará un tiempo en empezar a tener efecto.

La levodopa puede modificar los resultados de laboratorio en la determinación de los niveles de catecolaminas, creatinina, ácido úrico y glucosa. Los resultados de los análisis de orina pueden ser falsos positivos para cuerpos cetónicos.

El test de Coombs puede dar resultados falsos positivos en pacientes que estén tomando Madopar HBS.

Se observa una disminución del efecto cuando el fármaco se administra con una comida con alto contenido en proteínas. La levodopa es un aminoácido neutro grande y compite con este tipo de aminoácidos procedentes de la dieta proteica para su transporte a través de la mucosa gástrica y la barrera hematoencefálica.

Anestesia general con halotano

Debe interrumpirse la administración de Madopar HBS de 12 a 48 horas antes de una intervención quirúrgica que requiera anestesia general con halotano, ya que podrían producirse fluctuaciones en la presión sanguínea y/o arritmias.

Para anestesia general con otros anestésicos, consultar *"Precauciones y advertencias"*.

Reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles) que aparecen cuando se administra Madopar HBS.

La clasificación de las frecuencias es la siguiente: muy frecuentes 1/10, frecuentes 1/100 a <1/10, poco frecuentes 1/1.000 a <1/100, raras 1/10.000 a <1/1.000, muy raras <1/10.000 y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 1. Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia no conocida	Anemia hemolítica
	Leucopenia
	Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuencia no conocida	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuencia no conocida	Síndrome de desregulación de la dopamina
	Confusión
	Depresión
	Agitación*
	Ansiedad*
	Insomnio*
	Alucinaciones*
	Delirios*
	Desorientación*
	Juego patológico, ludopatía
	Aumento de la libido
	Hipersexualidad
	Tendencia compulsiva por comprar
	Comer en exceso
	Síntomas de trastornos en la alimentación

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 1. Reacciones adversas (continuación)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuencia no conocida	Pérdida del sentido del gusto
	Alteración en el sentido del gusto
	Discinesia (movimientos coreiformes y atetósicos)
	Fluctuaciones de la respuesta terapéutica
	Fenómeno de congelación
	Deterioro de fin de dosis
	Fenómeno “on-off”
	Somnolencia
	Episodios repentinos de sueño
Trastornos cardíacos	
Frecuencia no conocida	Arritmia
Trastornos vasculares	
Frecuencia no conocida	Hipotensión ortostática
Trastornos gastrointestinales	
Frecuencia no conocida	Náuseas
	Vómitos
	Diarrea
	Decoloración en la saliva
	Decoloración en la lengua
	Decoloración en los dientes
	Decoloración de la mucosa oral

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 1. Reacciones adversas (continuación)

Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	Aumento de las transaminasas
	Aumento de la fosfatasa alcalina
	Aumento de la Gamma-glutamiltransferasa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia no conocida	Prurito
	Rash cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Síndrome de piernas inquietas
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia no conocida	Aumento de urea en sangre
	Alteración en la coloración de la orina

* Estas reacciones pueden ocurrir sobre todo en pacientes ancianos y en pacientes con historial previo de dichos trastornos.

Trastornos en el control de impulsos

Ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, tendencia compulsiva por comprar, comer en exceso o en forma compulsiva, pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina u otros tratamientos con fármacos dopaminérgicos como la levodopa, e incluye Madopar HBS.

Trastornos del sistema nervioso

En los estadios avanzados del tratamiento puede manifestarse discinesia (por ejemplo, movimientos coreiformes o atetósicos). Con la disminución de la dosis, puede desaparecer o disminuir a niveles tolerables.

Con el tratamiento prolongado pueden también encontrarse fluctuaciones en la respuesta terapéutica.

Se incluyen episodios de congelación, deterioro de fin de dosis y el fenómeno “on-off”. Estos efectos se pueden eliminar o hacerse más tolerables mediante un ajuste de dosis y puede darse dosis más pequeñas con más frecuencia. Se puede intentar aumentar la dosis posteriormente para intensificar la acción terapéutica.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El tratamiento con Madopar HBS puede producir somnolencia y muy raramente ha sido asociado con somnolencia diurna excesiva y episodios de sueño repentino.

Trastornos vasculares

Los trastornos ortostáticos generalmente mejoran con una reducción de la dosis de Madopar HBS.

Trastornos gastrointestinales

Estas perturbaciones ocurren principalmente en los primeros estadios del tratamiento y pueden controlarse en gran medida administrando Madopar HBS con algún alimento de bajo contenido proteico o bebida o incrementando la dosis óptima en forma paulatina.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Síndrome de piernas inquietas

El desarrollo de estos síntomas aumenta cuando se cambia el horario de tarde/noche a principio de la tarde y de la noche antes de tomar la siguiente dosis nocturna, pues es el efecto secundario más común después de un tratamiento dopaminérgico a largo plazo.

Exploraciones complementarias

Color de la orina alterado, normalmente adquiere un tono rojizo que se oscurece con el tiempo. Otros fluidos corporales o tejidos también pueden decolorarse o teñirse, incluida la saliva, lengua, dientes o mucosa oral.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Madopar® HBS al Área de Farmacovigilancia de Investi S. A. al siguiente teléfono (011) 4346-9910.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

"Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234".

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sobredosificación

Síntomas y signos

Los síntomas y signos de sobredosis son cualitativamente similares a las reacciones adversas de Madopar HBS con dosis terapéuticas, pero pueden ser de mayor gravedad. La sobredosis puede dar lugar a efectos adversos cardiovasculares (por ejemplo, arritmias cardíacas), alteraciones psiquiátricas (por ejemplo, confusión e insomnio), efectos gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos y diarrea) y movimientos involuntarios *(véase Reacciones adversas).* Debido a la absorción retardada de los principios activos, puede retrasarse la aparición de los signos y síntomas.

Tratamiento

Seguimiento de los signos vitales del paciente y medidas de apoyo según el estado clínico del mismo. En algunos pacientes puede ser necesario tratamiento asintomático para las reacciones cardiovasculares (por ejemplo, antiarrítmicos) o para los efectos del sistema nervioso central (por ejemplo, estimulantes respiratorios, neurolépticos).

Además, se debe prevenir la absorción adicional mediante el método que se considere más apropiado según la práctica habitual.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;
Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30°C; mantener en su envase original, bien cerrado.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Presentación

Madopar HBS cápsulas envases con 30 y 50

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 34.580.

Fabricado por: Produtos Roche Q. F. S. A.
Estrada dos Bandeirantes 2020
Río de Janeiro, Brasil

Para: Roche International Limited
Montevideo, Uruguay

Importado por: Investi Farma S. A.
Lisandro de la Torre 2160, C1440ECW
Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Viviana S. Rivas
Farmacéutica y Bioquímica

Información al Consumidor (Argentina):
(011) 4346-9910

Fecha de última revisión: marzo 2020.
RI+AEMPS (rev Feb 2020)+ANMAT (Nvo link RA)+CDS: 8.0C.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46584643-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-27320579 PROSP HBD CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 10:13:47 -03:00

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 10:13:48 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Madopar® 250
Comprimidos birranurados
Levodopa +Benserazida

Lea toda la *Información para el paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta *Información para el paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta *Información para el paciente.*

Contenido de la *Información para el paciente*

1. Qué es Madopar 250 y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de recibir Madopar 250
3. Cómo es el tratamiento con Madopar 250
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Madopar 250
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES MADOPAR 250 Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Madopar 250 está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Madopar 250 contiene dos principios activos, levodopa y benserazida.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Madopar 250 actúa de la siguiente forma:

- En su cuerpo la levodopa se transforma en dopamina. La dopamina es el principio activo que necesita su cerebro para tratar la enfermedad de Parkinson.

- La benserazida permite que más levodopa de la administrada, alcance su cerebro, antes de que la levodopa se transforme en dopamina.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR MADOPAR 250

No debe administrarse Madopar 250 si:

- Usted es alérgico (hipersensible) a la levodopa, la benserazida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento *(enumerados en la Sección 6. Composición de Madopar 250)*.

- Está tomando unos medicamentos conocidos como inhibidores de la MAO (para tratar la depresión), excepto selegilina, rasagilina y moclobemida.

- Padece glaucoma de ángulo cerrado, alta presión en el ojo.

- Padece alteraciones graves endócrinas: feocromocitoma (un tumor de la glándula suprarrenal que provoca hipertensión), hipertiroidismo (glándula tiroidea hiperactiva), síndrome de Cushing (exceso de la hormona cortisol).

- Tiene problemas graves del riñón, hígado o corazón.

- Padece trastornos psiquiátricos graves con componente psicótico (alteración de la personalidad y pérdida de contacto con la realidad).

- Es menor de 25 años de edad.

- Está embarazada o en el período de lactancia.

- Durante el tratamiento con Madopar 250 se embaraza, comuníqueselo a su médico.

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de empezar a tomar Madopar 250:

- Si padece alguna alteración leve o moderada del hígado o del riñón.

- Si tiene diabetes, ya que puede necesitar controles más frecuentes del azúcar.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Si padece glaucoma de ángulo abierto, su médico le podrá realizar controles periódicos de la presión intraocular.

- Si padece hipotensión ortostática (presión arterial baja asociada con cambios en la postura, que le hace sentir mareos).

- Si alguna vez ha tenido un ataque o problemas de corazón, su función cardíaca será controlada al inicio del tratamiento y posteriormente en forma periódica durante todo su transcurso.

- Cuando observe que, en ocasiones durante el día, se queda dormido en forma repentina o se nota muy somnoliento *(véase también "Conducción y uso de máquinas").*

- Si padece cualquier otra enfermedad antes de iniciar el tratamiento con Madopar 250.

- Cuando vaya a someterse próximamente a una intervención quirúrgica, ya que es posible que su médico interrumpa el tratamiento con Madopar 250.

Cuando inicie el tratamiento, puede que le soliciten análisis para controlar la función del hígado y otras alteraciones en la sangre.

Es posible que, al inicio del tratamiento, usted experimente un empeoramiento pasajero de los síntomas, que mejoran con el correcto ajuste de la dosis.

Este medicamento puede modificar los resultados de ciertas pruebas analíticas.

Antes de iniciar el tratamiento y durante su transcurso, realizar exámenes periódicos de la piel.

Después de un tratamiento prolongado pueden producirse movimientos involuntarios, episodios de bloqueo que se pueden eliminar o disminuirse, reduciendo la dosis.

La depresión y pensamientos suicidas pueden aparecer durante el tratamiento con Madopar 250, aunque también pueden ser por causa de su enfermedad. Si se siente deprimido mientras está en tratamiento, debe contactarse con su médico.

En algunos pacientes tratados con medicamentos para la enfermedad de Parkinson se han notificado casos de ludopatía (juego patológico), aumento y exceso de deseo sexual, tendencia compulsiva por comprar, comer en exceso o en forma compulsiva, todo esto atribuible a una toma de cantidades mayores de la medicación.

Usted debe continuar su tratamiento, siempre y cuando su médico se lo indique. Suspenderlo de repente podría causar efectos secundarios potencialmente peligrosos para la vida *(véase Sección 3. Cómo es el tratamiento con Madopar 250).*

Uso en niños

Madopar 250 no debe administrarse a niños ni en menores de 25 años.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Uso de Madopar 250 con otros medicamentos

Informe a su médico qué medicamento está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar.

Esto es extremadamente importante, ya que al tomar más de un fármaco al mismo tiempo, el efecto de Madopar 250 puede potenciarse o debilitarse. Por lo tanto, no debe tomar Madopar 250 con ningún otro medicamento, a menos que se lo haya recetado su médico.

Madopar 250 deberá administrarse con precaución junto con ciertos medicamentos como:

- Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) (para tratar la depresión), la combinación de estos medicamentos con Madopar 250 podría causar presión arterial excesivamente alta. Esto también podría ocurrir si usted ha tomado un inhibidor de la MAO en las 2 últimas semanas *(véase "No debe administrarse Madopar 250 si…", citado anteriormente).*

- Otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, pues pueden aumentar los efectos adversos.

- Sulfato ferroso (para tratar la deficiencia de hierro).

- Metoclopramida y domperidona (para tratar trastornos digestivos).

- Los medicamentos que pertenecen a un grupo llamado opiáceos (para aliviar el dolor).

- Los fármacos para la presión arterial alta que contienen reserpina.

- Los medicamentos neurolépticos (para tratar algunos trastornos psiquiátricos que incluyen ansiedad y esquizofrenia grave, náuseas, mareos e hipo).

- Los fármacos antipsicóticos.

- Se recomienda ajustar la dosis de levodopa cuando se administra con antidepresivos.

- Los medicamentos para el tratamiento de la presión arterial alta: su presión sanguínea podría llegar a ser demasiado baja. Su médico puede necesitar ajustar la dosis de su tratamiento para la hipertensión.

- Los productos que pertenecen a un grupo llamado simpaticomiméticos, tales como epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, anfetaminas, no deberían utilizarse al mismo tiempo que Madopar 250: el efecto de estos medicamentos podría ser reforzado. Su médico puede necesitar ajustar la dosis de su tratamiento simpaticomimético.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Madopar 250 puede interferir con los resultados de las pruebas de los niveles de ciertas sustancias químicas en sangre. Los resultados de análisis de orina pueden dar falsos positivos para cuerpos cetónicos.

Toma de Madopar 250 con alimentos y bebidas

La absorción de la levodopa puede retrasarse por causa de los alimentos ricos en proteínas.

Se recomienda tomar el medicamento por lo menos 30 minutos antes o 1 hora después de las comidas. Las reacciones adversas gastrointestinales, que pueden ocurrir principalmente al inicio del tratamiento, se pueden controlar tomando Madopar 250 junto con un alimento de bajo contenido proteico (por ejemplo, una galletita) o con líquido.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de estarlo, consulte con su médico antes de utilizar este medicamento.

Madopar 250 no debe tomarse durante el embarazo. Existe la posibilidad de que se produzcan malformaciones esqueléticas en el feto.

Se recomienda realizar un test de embarazo previo al tratamiento para descartar un embarazo. Si está en edad fértil, debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Si queda embarazada mientras está tomando este medicamento, debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Usted no debe amamantar durante el tratamiento con Madopar 250.

Conducción y uso de máquinas

Dependiendo de su respuesta al tratamiento, Madopar 250 puede afectar a la habilidad para conducir o manejar maquinaria. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución hasta que se sepa cómo reacciona a este tratamiento.

Madopar 250 puede causar somnolencia (excesiva modorra) y episodios repentinos de sueño. Por ello, si se nota muy somnoliento u observa que en ocasiones se queda dormido de repente, espere hasta que se sienta totalmente despierto de nuevo antes de conducir o hacer cualquier otra tarea que le exija estar alerta. Si no lo hace así, puede ponerse a sí mismo y a otros en peligro de una lesión grave o incluso de muerte.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON MADOPAR 250

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo nuevamente.

Recuerde tomar su medicamento.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con Madopar 250. No lo suspenda antes de tiempo, ni bruscamente, ya que podría provocar reacciones serias. Por lo tanto, siga estrictamente las instrucciones de su médico para la discontinuación del mismo. El tratamiento con Madopar 250 se realizará sólo bajo el control y las recomendaciones de su médico.

La dosis normal varía de unos individuos a otros, ya que depende de los síntomas de cada paciente y de su respuesta individual al tratamiento.

El tratamiento con Madopar 250 generalmente se inicia con dosis bajas, por ejemplo un cuarto de comprimido birranurado de dos a cuatro veces por día.

Después de tres a siete días, su médico puede, en caso de ser necesario, empezar a aumentar su dosis hasta conseguir el control adecuado de sus síntomas.

La dosis máxima es, generalmente, no más de cuatro comprimidos por día.

Si ya ha tomado levodopa con otro inhibidor de descarboxilasa, debe dejar de tomarlo 12 horas antes de empezar con Madopar 250.

El cambio de levodopa a Madopar 250 podrá efectuarse de un día para otro según el esquema siguiente: de Madopar 250 se prescribirá medio comprimido birranurado menos que la mitad de los comprimidos o cápsulas de 500 mg de levodopa que el paciente viniera tomando por día.

Es posible que al inicio del tratamiento se experimente un empeoramiento pasajero de los síntomas, que mejoran con el correcto ajuste de la dosis.

Pueden pasar varias semanas para que el efecto pleno de su medicamento llegue a ser aparente.

Se recomienda tomar Madopar 250 media hora antes o una hora después de las comidas. En caso de que aparezcan molestias gastrointestinales se aconseja ingerirlos con algún alimento o bebida.

Si toma más cantidad de Madopar 250 del que debiera

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente con su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con el Centro de Toxicología - Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777, indicando el medicamento y la cantidad ingerida. Se recomienda llevar el envase y el Prospecto Información para el Profesional del medicamento.

En caso de sobredosificación pueden aparecer movimientos involuntarios, confusión e insomnio. Más raramente se pueden presentar náuseas, vómitos o arritmias cardíacas.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si olvidó tomar Madopar 250

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Tome la siguiente dosis como de costumbre.

Si interrumpe el tratamiento con Madopar 250

El tratamiento con Madopar 250 no debe suspenderse bruscamente, ya que podría provocar reacciones serias. Por lo tanto, siga estrictamente las instrucciones de su médico para la discontinuación del mismo.

Consulte con su médico si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, Madopar 250 puede producir reacciones adversas, aunque no todos los pacientes las experimentan.

Reacciones adversas de frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) que pueden manifestarse durante el tratamiento con Madopar 250:

- Fluctuaciones en la respuesta como “bloqueo” (de repente el movimiento resulta difícil), “fin de dosis” (volver a los síntomas antes de la siguiente dosis) y fenómenos “on-off” (cambios repentinos de períodos de buen control de los síntomas a lapsos en que los síntomas están menos controlados)*.

- Movimientos voluntarios distorsionados o afectados (discinesia).

- Movimientos involuntarios*.

- Alucinaciones, especialmente en pacientes de edad avanzada.

- Desorientación en el tiempo, especialmente en ancianos.

- Reacciones alérgicas de la piel, como picazón y erupción cutánea.

- Hipotensión ortostática.

- Disminución en el recuento de los glóbulos rojos, blancos o plaquetas (anemia hemolítica, leucopenia o trombocitopenia).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Alteraciones en las enzimas hepáticas (aumento de transaminasas y de la fosfatasa alcalina).
- Agitación, especialmente en pacientes de edad avanzada.
- Ansiedad, sobre todo en ancianos.
- Trastornos del sueño, especialmente en pacientes de edad avanzada.
- Delirios, sobre todo en ancianos.
- Pérdida del apetito.
- Somnolencia diurna excesiva (sueño).
- Episodios repentinos de sueño.
- Ritmo cardíaco anormal.
- Disminución de la presión sanguínea, que mejora con la reducción de la dosis.
- Síndrome de las piernas inquietas.
- Depresión**.
- Alteraciones o pérdida del sabor**.
- Náuseas**.
- Vómitos**.
- Diarrea**.
- Decoloración de la orina, por lo general, de un tono rojizo. Otros fluidos corporales también pueden decolorarse, como la saliva, lengua, dientes o mucosa oral.
- Leve euforia.
- Agresión.
- Síndrome de desregulación de la dopamina: alteraciones cognitivas y del comportamiento, juego patológico (ludopatía), aumento del deseo sexual, compra compulsiva, comer en exceso.
- Trastornos digestivos: decoloración en saliva, lengua, dientes y mucosa oral.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Aumento de los niveles de urea en sangre.

- Rubor y sudoración.

- Trastornos de la alimentación, anorexia.

* En las últimas etapas del tratamiento, y en muchos casos después de que el medicamento se haya tomado durante muchos años, se pueden producir movimientos inusuales, incontrolables de los brazos, piernas, cara y lengua o fluctuaciones en la respuesta. Esto puede desaparecer si se cambia la dosis diaria o si se mejora la extensión de las dosis a lo largo del día.

** Estas reacciones adversas suelen producirse al inicio del tratamiento y normalmente pueden ser controladas tomando Madopar 250 con la comida o la bebida y aumentando la dosis más lentamente.

En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluyendo levodopa, especialmente a dosis altas, se han notificado casos con signos de juego patológico (ludopatía), aumento y exceso del deseo sexual, tendencia compulsiva por comprar, comer en forma compulsiva, generalmente reversibles después de la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

Informe a su médico, si considera que alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si aprecia cualquier reacción adversa no mencionada en esta *Información para el paciente.*

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Madopar® 250 al Área de Farmacovigilancia de Investi S. A. al siguiente teléfono (011) 4346-9910.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

"Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234".

5. CONSERVACIÓN DE MADOPAR 250

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.

- Conservar a temperatura inferior a 25°C.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.

- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Madopar 250

Qué contiene Madopar 250 mg comprimidos birranurados:

- Los principios activos son levodopa y benserazida. Cada comprimido birranurado contiene 200 mg de levodopa y 50 mg de benserazida.

- Los demás componentes son: fosfato monoácido de calcio anhidro, manitol, celulosa microcristalina, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, etilcelulosa, óxido de hierro rojo, ácido silícico coloidal y dioctilsulfosuccinato de sodio.

Aspecto de Madopar 250 y contenido del envase

Los comprimidos birranurados de Madopar 250 son de color rojo claro, ligeramente manchado, o rojo sin brillo ligeramente manchado, y tienen forma cilíndrica, biplana.

Envases con 2, 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 (los dos últimos para Uso Exclusivo Hospitalario).

Fecha de última revisión: marzo 2020.
RI+AEMPS (rev Feb 2020)+ANMAT (Nvo link RA)+CDS: 8.0C.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46584738-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-27320579 INF PAC 250 BIRRAN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 10:14:02 -03:00

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 10:14:06 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Madopar® HBS
Cápsulas
Levodopa + Benserazida

Lea toda la *Información para el paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta *Información para el paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta *Información para el paciente.*

Contenido de la *Información para el paciente*

1. Qué es Madopar HBS y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de recibir Madopar HBS
3. Cómo es el tratamiento con Madopar HBS
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Madopar HBS
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES MADOPAR HBS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Madopar HBS está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Madopar HBS contiene dos principios activos, levodopa y benserazida.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Madopar HBS actúa de la siguiente forma:

- En su cuerpo la levodopa se transforma en dopamina. La dopamina es el principio activo que necesita su cerebro para tratar la enfermedad de Parkinson.

- La benserazida permite que más levodopa de la administrada alcance su cerebro, antes de que la levodopa se transforme en dopamina.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR MADOPAR HBS

No debe administrarse Madopar HBS si:

- Usted es alérgico (hipersensible) a la levodopa, la benserazida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento *(enumerados en la Sección 6. Composición de Madopar HBS)*.

- Está tomando unos medicamentos conocidos como inhibidores no selectivos de la MAO (para tratar la depresión) o combinaciones de inhibidores selectivos MAO-A y MAO-B.

- Padece glaucoma de ángulo cerrado (enfermedad que afecta a los ojos), alta presión en el ojo.

- Padece alteraciones graves endócrinas: feocromocitoma (un tumor de la glándula suprarrenal que provoca hipertensión), hipertiroidismo (glándula tiroidea hiperactiva), síndrome de Cushing (exceso de la hormona cortisol).

- Tiene problemas graves del riñón, hígado o corazón.

- Padece trastornos psiquiátricos graves con componente psicótico (alteración de la personalidad y pérdida de contacto con la realidad).

- Es menor de 25 años de edad.

- Está embarazada o en el período de lactancia.

- Durante el tratamiento con Madopar HBS se embaraza, comuníqueselo a su médico.

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de empezar a tomar Madopar HBS:

- Si padece alguna alteración leve o moderada del hígado o del riñón.

- Si tiene diabetes (enfermedad en la que los niveles de glucosa [azúcar] de la sangre están muy altos), ya que puede necesitar controles más frecuentes del azúcar.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Si padece glaucoma de ángulo abierto (enfermedad que afecta a los ojos), su médico le podrá realizar controles periódicos de la presión intraocular.

- Si padece hipotensión ortostática (presión arterial baja asociada con cambios en la postura, que le hace sentir mareos).

- Si alguna vez ha tenido un ataque o problemas de corazón, su función cardíaca será controlada al inicio del tratamiento y posteriormente en forma periódica durante todo su transcurso.

- Cuando observe que en ocasiones durante el día, se queda dormido en forma repentina o se nota muy somnoliento *(véase también "Conducción y uso de máquinas").*

- Si padece cualquier otra enfermedad antes de iniciar el tratamiento con Madopar HBS.

- Cuando vaya a someterse próximamente a una intervención quirúrgica, ya que es posible que su médico interrumpa el tratamiento con Madopar HBS.

Cuando inicie el tratamiento, puede que le soliciten análisis para controlar la función del hígado y otras alteraciones en la sangre.

Es posible que, al inicio del tratamiento, usted experimente un empeoramiento pasajero de los síntomas, que mejoran con el correcto ajuste de la dosis.

Este medicamento puede modificar los resultados de ciertas pruebas analíticas.

Antes de iniciar el tratamiento y durante su transcurso, realizar exámenes periódicos de la piel.

Después de un tratamiento prolongado pueden producirse movimientos involuntarios, episodios de bloqueo que se pueden eliminar o disminuirse, reduciendo la dosis.

La depresión y pensamientos suicidas pueden aparecer durante el tratamiento con Madopar HBS, aunque también pueden ser por causa de su enfermedad. Si se siente deprimido mientras está en tratamiento, debe contactarse con su médico.

En algunos pacientes tratados con medicamentos para la enfermedad de Parkinson se han notificado casos de ludopatía (juego patológico), aumento y exceso de deseo sexual, tendencia compulsiva por comprar, comer en exceso o en forma compulsiva, todo esto atribuible a una toma de cantidades mayores de la medicación.

Usted debe continuar su tratamiento, siempre y cuando su médico se lo indique. Suspenderlo de repente podría causar efectos secundarios potencialmente peligrosos para la vida *(véase Sección 3. Cómo es el tratamiento con Madopar HBS).*

Uso en niños

Madopar HBS no debe administrarse a niños ni en menores de 25 años.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Uso de Madopar HBS con otros medicamentos

Informe a su médico qué medicamento está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar.

Esto es extremadamente importante ya que, al tomar más de un fármaco al mismo tiempo, el efecto de Madopar HBS puede potenciarse o debilitarse. Por lo tanto, no debe tomar Madopar HBS con ningún otro medicamento, a menos que se lo haya recetado su médico.

Madopar HBS deberá administrarse con precaución junto con ciertos medicamentos como:

- Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) (para tratar la depresión), la combinación de estos medicamentos con Madopar HBS podría causar presión arterial excesivamente alta. Esto también podría ocurrir si usted ha tomado un inhibidor de la MAO en las 2 últimas semanas *(véase "No debe administrarse Madopar HBS si…", citado anteriormente).*

- Otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, pues pueden aumentar los efectos adversos.

- Sulfato ferroso (para tratar la deficiencia de hierro).

- Antiácidos.

- Metoclopramida y domperidona (para tratar trastornos digestivos).

- Los medicamentos que pertenecen a un grupo llamado opiáceos (para aliviar el dolor).

- Los fármacos para la presión arterial alta que contienen reserpina.

- Los medicamentos neurolépticos (para tratar algunos trastornos psiquiátricos que incluyen ansiedad y esquizofrenia grave, náuseas, mareos e hipo).

- Los medicamentos antipsicóticos.

- Se recomienda ajustar la dosis de levodopa cuando se administra con antidepresivos.

- Los medicamentos para el tratamiento de la presión arterial alta: su presión sanguínea podría llegar a ser demasiado baja. Su médico puede necesitar ajustar la dosis de su tratamiento para la hipertensión.

- Los productos que pertenecen a un grupo llamado simpaticomiméticos, tales como epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, anfetaminas, no deberían utilizarse al mismo tiempo que Madopar HBS: el efecto de estos medicamentos podría ser reforzado. Su médico puede necesitar ajustar la dosis de su tratamiento simpaticomimético.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Madopar HBS puede interferir con los resultados de las pruebas de los niveles de ciertas sustancias químicas en sangre. Los resultados de análisis de orina pueden dar falsos positivos para cuerpos cetónicos.

Toma de Madopar HBS con alimentos y bebidas

La absorción de la levodopa puede retrasarse por causa de los alimentos ricos en proteínas.

Se recomienda tomar el medicamento por lo menos 30 minutos antes ó 1 hora después de las comidas. Las reacciones adversas gastrointestinales, que pueden ocurrir principalmente al inicio del tratamiento, se pueden controlar tomando Madopar HBS junto con un alimento de bajo contenido proteico (por ejemplo, una galletita) o con líquido.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de estarlo, consulte con su médico antes de utilizar este medicamento.

Madopar HBS no debe tomarse durante el embarazo. Existe la posibilidad de que se produzcan malformaciones esqueléticas en el feto.

Se recomienda realizar un test de embarazo previo al tratamiento para descartar un embarazo. Si está en edad fértil, debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Si queda embarazada mientras está tomando este medicamento, debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Usted no debe amamantar durante el tratamiento con Madopar HBS. Existe la posibilidad de que se produzcan malformaciones esqueléticas en el niño.

Conducción y uso de máquinas

Dependiendo de su respuesta al tratamiento, Madopar HBS puede afectar a la habilidad para conducir o manejar maquinaria. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución hasta que se sepa cómo reacciona a este tratamiento.

Madopar HBS puede causar somnolencia (excesiva modorra) y episodios repentinos de sueño. Por ello, si se nota muy somnoliento u observa que en ocasiones se queda dormido de repente, espere hasta que se sienta totalmente despierto de nuevo antes de conducir o hacer cualquier otra tarea que le exija estar alerta. Si no lo hace así, puede ponerse a sí mismo y a otros en peligro de una lesión grave o incluso de muerte.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON MADOPAR HBS

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo nuevamente.

Recuerde tomar su medicamento.

El tratamiento con Madopar HBS se realizará sólo bajo el control y las recomendaciones de su médico.

La dosis recomendada varía de unos individuos a otros, ya que depende de los síntomas de cada paciente y de su respuesta individual al tratamiento. Madopar HBS normalmente sustituye a un tratamiento anterior con levodopa, que el médico irá cambiando e incrementando poco a poco, a medida que compruebe la evolución de su respuesta. La proporción para la sustitución es la siguiente: por cada 100 mg de levodopa que estuviera tomando, ahora tomará una cápsula de Madopar HBS.

Es posible que al inicio del tratamiento se experimente un empeoramiento pasajero de los síntomas, que mejoran con el correcto ajuste de la dosis.

Las cápsulas de Madopar HBS deben ingerirse enteras y sin masticar. Se recomienda tomar Madopar HBS media hora antes o una hora después de las comidas. En caso de que aparezcan molestias gastrointestinales se aconseja ingerirlos con algún alimento o bebida.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con Madopar HBS.

Si toma más cantidad de Madopar HBS del que debiera

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente con su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con el Centro de Toxicología - Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777, indicando el medicamento y la cantidad ingerida. Se recomienda llevar el envase y el Prospecto Información para el Profesional respectivo.

En caso de sobredosificación pueden aparecer movimientos involuntarios, confusión e insomnio. Más raramente se pueden presentar náuseas, vómitos o arritmias cardíacas (trastorno del ritmo de los latidos del corazón).

Si olvidó tomar Madopar HBS

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Tome la siguiente dosis como de costumbre.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si interrumpe el tratamiento con Madopar HBS

El tratamiento con Madopar HBS no debe suspenderse bruscamente, ya que podría provocar reacciones graves.

Consulte con su médico si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, Madopar HBS puede producir reacciones adversas, aunque no todos los pacientes las experimentan.

Reacciones adversas de frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) que pueden manifestarse durante el tratamiento con Madopar HBS:

- Fluctuaciones en la respuesta como “bloqueo” (de repente el movimiento resulta difícil), “fin de dosis” (volver a los síntomas antes de la siguiente dosis) y fenómenos “on-off” (cambios repentinos de períodos de buen control de los síntomas a lapsos en que los síntomas están menos controlados)*.

- Movimientos voluntarios distorsionados o afectados (discinesia).

- Movimientos involuntarios*.

- Alucinaciones, especialmente en pacientes de edad avanzada.

- Desorientación en el tiempo, especialmente en ancianos.

- Reacciones alérgicas de la piel, como picazón y erupción cutánea.

- Hipotensión ortostática.

- Disminución en el recuento de los glóbulos rojos, blancos o plaquetas (anemia hemolítica, leucopenia o trombocitopenia).

- Alteraciones en las enzimas hepáticas (aumento de transaminasas y de la fosfatasa alcalina).

- Agitación, especialmente en pacientes de edad avanzada.

- Ansiedad, sobre todo en ancianos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Trastornos del sueño, especialmente en pacientes de edad avanzada.
- Delirios, sobre todo en ancianos.
- Pérdida del apetito.
- Somnolencia diurna excesiva (sueño).
- Episodios repentinos de sueño.
- Ritmo cardíaco anormal.
- Disminución de la presión sanguínea, que mejora con la reducción de la dosis.
- Síndrome de las piernas inquietas.
- Depresión**.
- Alteraciones o pérdida del sabor**.
- Náuseas**.
- Vómitos**.
- Diarrea**.
- Decoloración de la orina, por lo general, de un tono rojizo. Otros fluidos corporales también pueden decolorarse, como la saliva, lengua, dientes o mucosa oral.
- Leve euforia.
- Agresión.
- Síndrome de desregulación de la dopamina: alteraciones cognitivas y del comportamiento, juego patológico (ludopatía), aumento del deseo sexual, compra compulsiva, comer en exceso.
- Trastornos digestivos: decoloración en saliva, lengua, dientes y mucosa oral.
- Aumento de los niveles de urea en sangre.
- Rubor y sudoración.
- Trastornos de la alimentación, anorexia.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

* En las últimas etapas del tratamiento, y en muchos casos después de que el medicamento se haya tomado durante muchos años, se pueden producir movimientos inusuales, incontrolables de los brazos, piernas, cara y lengua o fluctuaciones en la respuesta. Esto puede desaparecer si se cambia la dosis diaria o si se mejora la extensión de las dosis a lo largo del día.

** Estas reacciones adversas suelen producirse al inicio del tratamiento y normalmente pueden ser controlados tomando Madopar HBS con la comida o la bebida y aumentando la dosis más lentamente.

En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluyendo levodopa, especialmente a dosis altas, se han notificado casos con signos de juego patológico (ludopatía), aumento y exceso del deseo sexual, tendencia compulsiva por comprar, comer en forma compulsiva, generalmente reversibles después de la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

Informe a su médico, si considera que alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si experimenta cualquier reacción adversa no mencionada en esta *Información para el paciente*.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Madopar® HBS al Área de Farmacovigilancia de Investi S. A. al siguiente teléfono (011) 4346-9910.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

"Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234".

5. CONSERVACIÓN DE MADOPAR HBS

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.

- Conservar a temperatura inferior a 30°C; mantener en su envase original, bien cerrado.

- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.

- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Madopar HBS

Qué contiene Madopar HBS cápsulas:

- Los principios activos son levodopa y benserazida. Cada cápsula contiene 100 mg de levodopa y 25 mg de benserazida.

- Los demás componentes son: hidroxipropilmetilcelulosa 4.000 cP, hidroxipropilmetilcelulosa 50 cP, aceite de ricino hidrogenado, fosfato dibásico de calcio anhidro, manitol, talco, polivinilpirrolidona y estearato de magnesio.

Aspecto de Madopar HBS y contenido del envase

Las cápsulas de Madopar HBS son de color verde oscuro, y el cuerpo azul pálido.

Envases con 30 y 50.

Fecha de última revisión: marzo 2020.
RI+AEMPS (rev Feb 2020)+ANMAT (Nvo link RA)+CDS: 8.0C.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46584836-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-27320579 INF PAC HBS CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 10:14:22 -03:00

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 10:14:23 -03:00