

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Madopar 200 mg/50 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține levodopa 200 mg și benserazidă 50 mg, un inhibitor de decarboxilază (sub formă de clorhidrat de benserazidă).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate oblongi, biconvexe, cu diametru de 11,6 – 12,4 mm și grosimea de 4,2 - 5,2 mm inscripționate cu „Roche” încadrat într-un hexagon pe una din fețe, de culoare roșu deschis, ușor pătate și cu linii de divizare în cruce pe ambele fețe.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Madopar este indicat pentru tratamentul bolii Parkinson.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Comprimatele de Madopar 200 mg/50 mg pot fi divizate pentru a fi înghițite mai ușor.

Pe cât posibil, Madopar trebuie administrat cu cel puțin 30 de minute înainte sau o oră după mese, pentru a se evita efectul concurent al proteinelor din alimente asupra absorbției levodopa. Reacțiile adverse gastro-intestinale, care pot să apară, în special, la începerea tratamentului pot fi ușor controlate prin administrarea Madopar împreună cu gustări cu un nivel scăzut de proteine (de exemplu, biscuiți) sau lichide sau prin creșterea treptată a dozei.

#### *Doza standard*

Tratamentul cu Madopar trebuie inițiat treptat; dozele trebuie stabilite individual și titrate până la atingerea efectului optim. Ca urmare, următoarele instrucțiuni de dozare trebuie considerate instrucțiuni de dozare.

### *Terapie inițială*

În stadiile primare ale bolii Parkinson, se recomandă începerea tratamentului cu un sfert de comprimat Madopar, administrat de 3 până la 4 ori pe zi. După stabilirea toleranței individuale, doza trebuie crescută încet, în concordanță cu răspunsul pacientului.

Un efect optim este, în general, obținut cu o doză zilnică de Madopar care corespunde la 300-800 mg levodopa + 75-200 mg benserazidă, divizată în trei sau mai multe prize. Pot fi necesare 4-6 săptămâni pentru obținerea efectului optim. Dacă este necesară o creștere ulterioară a dozelor, aceasta se va face la intervale de o lună.

### *Terapie de întreținere*

Doza medie de întreținere este de o jumătate de comprimat Madopar, administrat de 3 până la 6 ori pe zi. Numărul dozelor individuale (nu mai puține de 3) și distribuția administrării lor pe parcursul zilei trebuie stabilite astfel încât să se obțină un efect optim.

### *Instrucțiuni speciale de dozare*

Dozele trebuie stabilite cu atenție la toți pacienții (vezi pct. 4.2). Pacienții cărora li se administrează alte medicamente antiparkinsoniene pot primi Madopar. Totuși, odată ce tratamentul cu Madopar este început și efectul terapeutic este instalat, s-ar putea să fie necesar ca dozele celorlalte medicamente să fie reduse sau să se renunțe treptat la acestea.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru posibilitatea apariției de efecte adverse psihiatrice.

## **4.3 Contraindicații**

Pacienți cu hipersensibilitate la levodopa sau benserazidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

Pacienți sub tratament cu inhibitori non-selectivi de monoaminoxidază (MAO), din cauza riscului de crize hipertensive (vezi pct. 4.4). Totuși, inhibitorii selectivi MAO-B, cum sunt selegilina și rasagilina sau inhibitorii selectivi de MAO-A cum este moclobemida, nu sunt contraindicați. Asocierea de inhibitori MAO-A și MAO-B este echivalentă cu o inhibiție non-selectivă MAO și ca urmare, această asociere nu trebuie administrată concomitent cu Madopar (vezi pct. 4.5).

Pacienți cu afecțiuni decompensate endocrine (de exemplu, feocromocitom, hipertiroidism, sindrom Cushing), renale (exceptând pacienții pe dializă) sau hepatice, afecțiuni cardiovasculare (de exemplu, aritmii cardiace severe și insuficiență cardiacă), boli psihice cu componentă psihotică sau glaucom cu unghi închis.

Pacienți cu vârsta sub 25 ani (dezvoltarea scheletală trebuie să fie completă).

Femei gravide sau femei care pot rămâne gravide, în absența unei metode contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6). Dacă apare o sarcină la o femeie care este în tratament cu Madopar, tratamentul trebuie întrerupt (conform recomandării medicului prescriptor).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### *Atenționări cu privire la reacțiile imunologice*

Reacții de hipersensibilitate pot să apară mai frecvent la pacienții cu teren atopic.

### *Atenționări cu privire la efectele neurologice și psihiatrice*

Tratamentul cu Madopar nu trebuie întrerupt brusc. Întreruperea bruscă a administrării medicamentului poate duce la manifestarea sindromului neuroleptic malign (hiperpirexie și rigiditate

musculară, posibile tulburări psihice și concentrații plasmatiche crescute ale creatinfosfokinazei, iar alte semne, în cazuri severe, pot include mioglobinurie, rabdomioliză și insuficiență renală acută) care poate pune în pericol viața. Dacă apare o combinație a acestor simptome și semne, pacientul trebuie ținut sub observație medicală și, dacă este necesar, spitalizat cu administrarea rapidă a unui tratament simptomatic adecvat. Aceasta poate include și reluarea tratamentului cu Madopar după o evaluare corectă a stării pacientului. Pacienții trebuie atent monitorizați pentru posibila apariție a simptomelor psihice adverse. Toți pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru modificări de natură psihologică și depresie, însoțită sau nu de ideea suicidară.

Depresia poate fi parte a tabloului clinic pentru pacienții cu boală Parkinson și SPN și, de asemenea, poate apărea la pacienții tratați cu Madopar.

Levodopa a fost asociată cu somnolență și episoade de instalare bruscă a somnului. Instalarea bruscă a somnului în timpul activităților zilnice, în unele cazuri fără conștientizare sau semne de avertizare, a fost raportată foarte rar. Pacienții trebuie informați și se impune precauție în timp ce conduc vehicule sau folosesc utilaje, în cursul tratamentului cu levodopa. Pacienții care au prezentat somnolență și/sau un episod de instalare bruscă a somnului, trebuie să evite să conducă vehicule sau să folosească utilaje. Mai mult, se poate lua în considerare o reducere a dozelor sau încheierea terapiei (vezi pct. 4.7).

*Medicamente dopaminergice:* La pacienții tratați cu agoniști dopaminergici pentru boala Parkinson au fost raportate tulburări legate de controlul impulsurilor, precum dependența patologică de jocuri de noroc, libido-ul crescut și hipersexualitatea. Nu s-a stabilit o relație cauzală între administrarea Madopar, care nu este un agonist al dopaminei, și aceste evenimente. Cu toate acestea, se recomandă precauție întrucât Madopar este un medicament dopaminergic.

Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD): Madopar poate induce apariția sindromului de dereglare a dopaminei, ceea ce determină utilizarea excesivă a medicamentului. Un număr mic de pacienți prezintă tulburări cognitive și comportamentale care pot fi atribuite direct administrării unor doze crescute de medicament în afara recomandării medicale, cu mult peste dozele necesare pentru tratamentul dizabilităților lor motorii.

#### ***Atenționări cu privire la efectele oculare***

La pacienții cu glaucom cu unghi deschis se recomandă măsurarea periodică a presiunii intraoculare pentru că, teoretic, levodopa poate să crească presiunea intraoculară.

Este necesară precauție atunci când Madopar este administrat pacienților cu tulburări coronariene arteriale, aritmii cardiace sau insuficiență cardiacă preexistentă (vezi și pct. 4.3). Funcția cardiacă trebuie monitorizată cu atenție la acești pacienți în timpul perioadei de inițiere a tratamentului și în mod regulat, pe toată durata tratamentului.

Monitorizarea atentă a pacienților care prezintă factori de risc pentru hipotensiune arterială ortostatică (de exemplu, pacienți vârstnici, administrare concomitentă de medicamente antihipertensive sau alte medicamente cu potențial de a induce hipotensiune arterială ortostatică) sau cu antecedente de hipotensiune arterială ortostatică, este recomandată în special la începutul tratamentului sau în momentul creșterii dozei.

S-a raportat că Madopar induce scăderea numărului de globule ale sângelui (de exemplu, anemie hemolitică, trombocitopenie și leucopenie). Au fost raportate cazuri de agranulocitoză și pancitopenie pentru care asocierea cu Madopar nu a putut fi stabilită, dar nici nu a putut fi complet exclusă. Trebuie efectuată o evaluare periodică a numărului de globule ale sângelui în timpul tratamentului.

#### ***Atenționări cu privire la posibile interacțiuni***

Dacă un pacient necesită un anestezic general, tratamentul normal cu Madopar trebuie continuat cât mai aproape de momentul intervenției, cu excepția cazului în care se administrează halotan.

În general, pentru anestezia cu halotan, tratamentul cu Madopar trebuie întrerupt cu 12-48 de ore înainte de intervenția chirurgicală, pentru că la pacienții care primesc tratament cu Madopar, pot să

apară oscilații ale tensiunii arteriale și/sau aritmii. Terapia cu Madopar trebuie reluată după intervenția chirurgicală; dozajul trebuie crescut treptat până la nivelul de dinainte de intervenție.

Dacă Madopar trebuie administrat la pacienții cărora li se administrează inhibitori neselectivi ireversibili de MAO, trebuie să existe un interval de cel puțin 2 săptămâni între întreruperea tratamentului cu IMAO și debutul terapiei cu Madopar. Altfel, este probabil să apară reacții adverse de tipul crizelor hipertensive (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă a medicamentelor antipsihotice cu medicamente cu proprietăți de blocare a receptorilor dopaminergici, în special antagoniști ai receptorilor D2, poate antagoniza efectele antiparkinsoniene ale Madopar și de aceea, trebuie efectuată cu precauție, cu monitorizarea atentă a pacientului pentru detectarea scăderii efectului antiparkinsonian sau a agravării simptomelor parkinsoniene.

Administrarea concomitentă de Madopar cu medicamente simpatomimetice (agenți de tipul epinefrină, norepinefrină, isoproterenol sau amfetamină care stimulează sistemul nervos simpatic) poate potența efectele acestora și de aceea, utilizarea acestor asocieri nu este recomandată. Dacă este necesară administrarea concomitentă, este esențială supravegherea atentă a sistemului cardiovascular și, la nevoie, se vor reduce dozele de medicamente simpatomimetice.

Când se introduce tratamentul cu Madopar, nu se întrerupe brusc tratamentul cu medicamente antiparkinsoniene anticolinergice, întrucât efectul levodopei se instalează după un anumit timp.

Asocierea cu anticolinergicele, amantadina, selegilina, bromocriptina și agoniștii receptorilor dopaminergici este permisă, deși atât efectele dorite cât și cele nedorite ale tratamentului pot fi intensificate. Este posibil să fie necesară reducerea dozei de Madopar sau a celorlalte substanțe.

#### *Tulburări legate de controlul impulsurilor*

Pacienții trebuie monitorizați în mod regulat pentru a observa instalarea tulburărilor legate de controlul impulsurilor. Pacienții și persoanele care îi au în îngrijire trebuie să fie conștienți de faptul că la pacienții tratați cu agoniști dopaminergici și/sau alte tratamente dopaminergice care conțin levodopa, inclusiv Madopar, pot apărea simptome comportamentale ale tulburărilor legate de controlul impulsurilor, inclusiv dependența patologică de jocuri de noroc, libido-ul crescut, hipersexualitatea, dependența compulsivă de a cheltui sau de a cumpăra, apetit alimentar excesiv sau compulsiv. Se recomandă revizuirea tratamentului dacă apar astfel de simptome.

#### *Teste de laborator*

În timpul tratamentului trebuie efectuată o evaluare periodică a funcției hepatice și a tabloului sanguin (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu diabet zaharat trebuie să se determine frecvent glicemia, iar dozele de medicamente antidiabetice trebuie ajustate în funcție de valorile glicemiei.

#### *Melanom malign*

Studiile epidemiologice au arătat că pacienții cu boala Parkinson prezintă un risc mai mare de dezvoltare a melanomului (de aproximativ 2-6 ori mai mare) decât populația generală. Nu este clar dacă riscul crescut observat a fost determinat de boala Parkinson sau de alți factori, cum ar fi utilizarea levodopei pentru tratamentul bolii Parkinson. Prin urmare, pacienții și medicii sunt sfătuiți să monitorizeze în mod regulat o eventuală apariție a melanoamelor atunci când utilizează Madopar, în orice indicație terapeutică. Dacă este posibil, trebuie efectuate periodic examinări ale pielii de către persoane calificate în acest domeniu (de exemplu, medici dermatologi).

#### *Insuficiența renală*

Atât levodopa cât și benserazida sunt metabolizate extensiv și mai puțin de 10% din cantitatea de levodopa este excretată renal nemodificată. Ca urmare, nu este necesară reducerea dozei pentru cazurile de insuficiență renală ușoară sau moderată.

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru levodopa la pacienții cu insuficiență renală. Madopar este bine tolerat de către pacienții uremici care efectuează hemodializă.

#### *Insuficiența hepatică*

Levodopa este metabolizată, în principal, de decarboxilaza aminoacid aromatică, care este prezentă, abundent, la nivelul tractului gastrointestinal, rinichi și inimă, suplimentar față de cea prezentă la nivelul ficatului.

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru levodopa la pacienții cu insuficiență hepatică.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### *Interacțiuni farmacocinetice*

Administrarea concomitentă a unui medicament anticolinergic, trihexifenidil, cu forma de dozare standard a Madopar reduce viteza, dar nu și gradul de absorbție al levodopa.

Sulfatul feros scade concentrația plasmatică maximă și ASC a levodopa cu 30-50%. Modificările farmacocinetice observate în timpul administrării, asociate cu sulfat feros sunt clinic semnificative numai la o parte dintre pacienți.

Metoclopramida crește viteza de absorbție a levodopa.

Domperidona poate crește biodisponibilitatea levodopei ca rezultat al creșterii absorbției levodopa în intestin.

#### *Interacțiuni farmacodinamice*

Neurolepticele, analgezicele opioide și medicația antihipertensivă care conține rezerpină inhibă acțiunea Madopar.

Administrarea concomitentă a medicamentelor antipsihotice cu medicamente cu proprietăți de blocare a receptorilor dopaminergici, în special antagoniști ai receptorilor D2, poate antagoniza efectele antiparkinsoniene ale Madopar și de aceea, trebuie efectuată cu precauție, cu monitorizarea atentă a pacientului pentru detectarea scăderii efectului antiparkinsonian sau a agravării simptomelor parkinsoniene. Levodopa poate reduce efectele antipsihotice ale acestor medicamente. Aceste medicamente trebuie administrate cu precauție.

Hipotensiunea ortostatică simptomatică a apărut la pacienții care erau în tratament cu medicamente antihipertensive și cărora li s-a adăugat levodopa în asociere cu un inhibitor de decarboxilază. Madopar trebuie introdus cu precauție în tratamentul pacienților care urmează tratament cu medicamente antihipertensive. Tensiunea arterială trebuie monitorizată pentru a permite o potențială ajustare a dozelor oricărora dintre aceste medicamente, dacă este necesar.

Administrarea concomitentă de Madopar cu medicamente simpatomimetice (agenți de tipul epinefrină, norepinefrină, isoproterenol sau amfetamină care stimulează sistemul nervos simpatic) poate potența efectele acestora și de aceea, utilizarea acestor asocieri nu este recomandată. Dacă este necesară administrarea concomitentă, este esențială supravegherea atentă a sistemului cardiovascular și, la nevoie, se vor reduce dozele de medicamente simpatomimetice.

Dacă Madopar trebuie administrat la pacienții cărora li se administrează inhibitori neselectivi ireversibili de MAO, trebuie să existe un interval de cel puțin 2 săptămâni între întreruperea tratamentului cu IMAO și debutul terapiei cu Madopar. Altfel, este probabil să apară reacții adverse de tipul crizelor hipertensive (vezi pct. 4.3). Inhibitorii selectivi de MAO-B, cum sunt selegilina și rasagilina și inhibitorii selectivi de MAO-A, cum este moclobemida, pot fi prescriși pacienților care urmează terapie cu Madopar; este recomandată reajustarea dozei de levodopa în funcție de necesitățile individuale ale pacientului, exprimate atât în termenii eficienței cât și tolerabilității. Asocierea de inhibitori MAO-A și MAO-B este

echivalentă cu o inhibiție MAO non-selectivă și ca urmare această asociere nu trebuie administrată concomitent cu Madopar (vezi pct. 4.3).

Asocierea cu alte medicamente antiparkinsoniene, cum sunt anticolinergicele, amantadina selegilina, bromocriptina și agoniștii receptorilor dopaminergici este permisă, deși atât efectele dorite cât și cele nedorite ale tratamentului pot fi intensificate. Este posibil să fie necesară reducerea dozei de Madopar sau a celorlalte substanțe. De asemenea, când este inițiat un tratament adjuvant cu un inhibitor COMT, poate fi necesară reducerea dozei de Madopar. Când se introduce tratamentul cu Madopar, nu se întrerupe brusc tratamentul cu medicamente antiparkinsoniene anticolinergice, întrucât efectul levodopei se instalează după un anumit timp.

#### *Interferența cu testele de laborator*

Administrarea de levodopa poate influența rezultatele testelor de laborator pentru catecolamine, creatinină, acid uric și glicozurie.

Rezultatele testului de urină pot fi fals pozitive pentru corpi cetonici.

La pacienții care sunt în tratament cu Madopar pot să apară rezultate fals-pozitive ale testului Coombs.

#### *Interacțiunea cu alimente*

Când medicamentul este administrat cu o masă bogată în proteine se observă o diminuare a efectului. Levodopa este un aminoacid neutru de dimensiuni mari (LNAA), care concurează cu LNAA din proteinele alimentare în traversarea mucoasei gastrice și a barierei hematoencefalice.

*Anestezie generală cu halotan:* tratamentul cu Madopar trebuie întrerupt cu 12-48 de ore înainte de intervenția chirurgicală, pentru că la pacienții care primesc tratament cu Madopar, pot să apară oscilații ale tensiunii arteriale și/sau aritmii.

Pentru anestezie generală cu alte anestezice vezi pct. 4.4.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### *Fertilitate*

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra fertilității.

Înainte de începerea tratamentului, se recomandă efectuarea unui test de sarcină pentru excluderea unei posibile sarcini.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode adecvate de contracepție pe durata tratamentului cu Madopar.

### *Sarcină*

Madopar este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă în absența măsurilor contraceptive adecvate (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Dacă o pacientă tratată cu Madopar rămâne gravidă, trebuie întreruptă administrarea medicamentului (conform recomandării medicului care l-a prescris).

### **Travaliu și naștere**

Siguranța utilizării Madopar în perioada de travaliu și naștere nu a fost stabilită.

### *Alăptare*

Siguranța utilizării Madopar în perioada de alăptare nu a fost stabilită.

Nu se știe dacă benserazida se excretă în laptele matern uman.

Mamele care au nevoie de tratament cu Madopar nu trebuie să alăpteze pentru că nu poate fi exclusă apariția malformațiilor osoase.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Madopar poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care urmează tratament cu levodopa și care prezintă somnolență și/sau episoade de instalare bruscă a somnului trebuie sfătuiți să evite să conducă vehicule sau să se implice în activități în care afectarea stării de vigilență îi poate pune în pericol, pe ei înșiși și pe ceilalți, de accidente grave sau deces (de exemplu a folosi utilaje) până la rezolvarea episoadelor recurente de somnolență (vezi pct. 4.4).

#### 4.8 Reacții adverse

Pentru programul de dezvoltare clinică a Madopar sunt prezentate în tabelul de mai jos datele combinate a două studii clinice încrucișate, controlate cu placebo, care au inclus în total 85 de pacienți cu “sindromul picioarelor neliniștite” (*Restless legs syndrome*, RLS).

Evenimentele adverse (Tabelul 1) sunt enumerate conform sistemului MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe.

Estimarea categoriei corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $1/10\ 000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10.000$ ) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1 Rezumatul evenimentelor adverse apărute la pacienții tratați cu levodopa/benserazidă pentru RLS în cadrul studiilor M43052 și M43060**

Evenimente adverse	Levodopa/ benserazidă N=85		Categoría de frecvență
	n	%	
<b><i>Infecții și infestări</i></b>			
Infecție febrilă	4	4,7	Frecvente
Rinită	3	3,5	Frecvente
Bronșită	2	2,3	Frecvente
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>			
Cefalee	5	5,8	Frecvente
Exacerbarea RLS	2	2,3	Frecvente
Amețeală	3	3,5	Frecvente
<b><i>Investigații diagnostice</i></b>			
Modificări ECG*	2	2,3	Frecvente
Hipertensiune arterială	2	2,3	Frecvente
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>			
Xerostomie	3	3,5	Frecvente
Diaree	2	2,3	Frecvente
Greață	2	2,3	Frecvente

\*aritmie

Următoarele reacții adverse au fost identificate în cadrul experienței de după punerea pe piață a Madopar (Tabelul 2), pe baza raportărilor spontane și a cazurilor prezentate în literatura de specialitate.

Estimarea categoriei corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă indusă de medicament se bazează pe următoarea convenție:

foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ),

frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ),

mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ),

rare ( $1/10\ 000$  și  $< 1/1000$ ),

foarte rare ( $< 1/10\ 000$ )

cu frecvență necunoscută (aceste reacții adverse sunt raportate voluntar de la nivelul unei populații de mărime incertă, prin urmare nu este întotdeauna posibilă o estimare clară a frecvenței acestora și stabilirea unei relații cauzale cu expunerea la medicament).

**Tabelul 2 Reacții adverse identificate în cadrul experienței de după punerea pe piață**

<b><i>Tulburări hematologice și limfatice</i></b>	
frecvență necunoscută	Anemie hemolitică
	Leucopenie tranzitorie
	Trombocitopenie
<b><i>Tulburări metabolice și de nutriție</i></b>	
frecvență necunoscută	Anorexie
<b><i>Tulburări psihice</i></b>	
frecvență necunoscută	Sindromul de dereglare a dopaminei
	Stare confuzională
	Depresie
	Agitație*
	Anxietate*
	Insomnie*
	Halucinații*
	Deziluzie*
	Dezorientare *
	Dependență patologică de jocuri de noroc
	Libido crescut
	Hipersexualitate
	Dependență compulsivă de cumpărături
	Apetit alimentar excesiv
Simptom de tulburare alimentară	
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>	
frecvență necunoscută	Ageuzie
	Disgeuzie
	Diskinezie (mișcări coreice și atetozice)
	<i>Fluctuații ale răspunsului terapeutic</i>
	Akinezie
	<i>Deteriorare la sfârșitul intervalului de administrare</i>
	Fenomene de tip „on-off”
	Sindromul picioarelor neliniștite
	Somnolență
Episoade de instalare bruscă a somnului	
<b><i>Tulburări cardiace</i></b>	



frecvență necunoscută	Aritmii cardiace
<b><i>Tulburări vasculare</i></b>	
frecvență necunoscută	Hipotensiune arterială ortostatică
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>	
frecvență necunoscută	Greață
	Vărsături
	Diaree
	Modificări de culoare ale salivei
	Modificări ale colorației limbii
	Modificări ale colorației dinților
	Modificări de culoare ale mucoasei bucale
<b><i>Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat</i></b>	
frecvență necunoscută	Prurit
	Erupecie cutanată tranzitorie
<b><i>Tulburări hepatice și biliare</i></b>	
frecvență necunoscută	Creșterea valorilor transaminazelor
	Creșterea valorilor fosfatazei alcaline
	Creșterea valorilor gama-glutamyltransferazei
<b><i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i></b>	
frecvență necunoscută	Cromaturie
	Creșterea uremiei

\*Aceste reacții pot apărea în special la pacienții vârstnici și la pacienții care au în antecedente astfel de afecțiuni.

#### *Tulburări legate de controlul impulsurilor*

Tulburări legate de controlul impulsurilor cum ar fi dependența patologică de jocuri de noroc, libido-ul crescut, hipersexualitatea, dependența compulsivă de a cheltui sau de a cumpăra, apetitul alimentar excesiv sau compulsiv, pot apărea la pacienții tratați cu agonști ai dopaminei și/sau alte tratamente dopaminergice care conțin levodopa, inclusiv Madopar.

*Tulburări ale sistemului nervos:* Mișcările involuntare (de exemplu, coreiforme sau atetozice, diskinezie orală, mersul stepat) sunt frecvente, în special la administrarea pe termen lung. Acestea sunt în general dependente de doză și pot dispărea sau se pot ameliora după ajustarea dozelor.

În cazul tratamentului prelungit pot să apară fluctuații ale răspunsului terapeutic. Acestea includ akinezie, deteriorare la sfârșitul intervalului de administrare și fenomene de tip “on-off”. În mod obișnuit, acestea pot fi eliminate sau transformate în forme tolerabile prin administrarea de doze mai mici cu o frecvență mai mare. Se poate realiza ulterior o încercare de creștere a dozelor pentru mărirea efectului terapeutic.

Madopar este asociat cu somnolență și foarte rar cu somnolență excesivă în timpul zilei și episoade de somn cu instalare bruscă.

*Tulburări vasculare:* Tulburările ortostatice se ameliorează, de obicei, prin reducerea dozei de Madopar.

*Tulburări gastro-intestinale:* Reacțiile adverse gastro-intestinale care apar, în principal, în stadiile inițiale ale tratamentului, pot fi controlate în general prin administrarea de Madopar cu gustări cu un nivel scăzut de proteine sau lichide sau prin creșterea treptată a dozei.

„Sindromul picioarelor neliniștite”: Dezvoltarea fenomenului de augmentare (mutarea momentului de manifestare a simptomelor care apar înainte de administrarea dozei ce acționează pe timpul nopții, de la seară/noapte la după-amiaza devreme și seara) este cea mai frecventă reacție adversă a tratamentului pe termen lung cu medicamente dopaminergice.

*Investigații diagnostice:* Este posibil ca urina să-și schimbe culoarea, de obicei căpătând o tentă roșie care devine cu timpul mai închisă. Alte fluide biologice sau țesuturi pot, de asemenea, prezenta modificări de culoare sau pete, inclusiv saliva, limba, dinții sau mucoasa bucală.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
Bucuresti 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

### *Semne și simptome*

Simptomele de supradozaj sunt calitativ similare cu ale reacțiilor adverse dar de magnitudine mai mare. Supradozajul poate duce la: reacții adverse cardiovasculare (de exemplu aritmii cardiace), tulburări psihice (de exemplu confuzie și insomnie), reacții gastro-intestinale (de exemplu greață și vărsături) și mișcări involuntare anormale (vezi pct. 4.8).

### *Tratament*

Este necesară monitorizarea semnelor vitale și inițierea măsurilor suportive în funcție de starea clinică a pacientului. În mod particular, pacienții pot avea nevoie de tratament simptomatic pentru efectele cardiovasculare (de exemplu antiaritmice) sau efecte la nivelul sistemului nervos central (de exemplu stimulante respiratorii, neuroleptice).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antiparkinsoniene, medicamente dopaminergice DOPA și derivați, combinații, codul ATC: N04BA02

Dopamina, care acționează ca neurotransmițător cerebral, nu se găsește în cantități suficiente în nucleii bazali la pacienții cu boală Parkinson. Levodopa (DCI) sau L-DOPA (3,4-dihidroxi L-fenilalanina) este un intermediar în biosinteza dopaminei. L-DOPA (precursor de dopamină) este pentru creșterea nivelului de dopamină, întrucât poate traversa bariera hemato-encefalică, în timp ce dopamina administrată singură nu poate traversa bariera hemato-encefalică. Odată ce L-DOPA a ajuns la nivelul sistemului nervos central (SNC) este metabolizată la dopamină de decarboxilaza L-aminoacid aromatică.

După administrare, levodopa este decarboxilată rapid la dopamină atât la nivelul țesuturilor cerebrale cât și la nivelul țesuturilor extracerebrale. Ca urmare, marea parte a cantității de levodopa administrată nu este disponibilă la nivelul ganglionilor bazali și dopamina produsă la nivel periferic determină

reacții adverse. Ca urmare, este de dorit, în principal, inhibarea decarboxilării extracerebrale a levodopa. Aceasta poate fi obținută prin administrarea concomitentă de levodopa și benserazidă, un inhibitor periferic de decarboxilază.

Madopar este o combinație a acestor două substanțe, într-un raport de 4:1 – raport care a fost demonstrat a fi optim în studiile clinice și utilizarea terapeutică - și este la fel de eficient ca dozele mari de levodopa administrate singure.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### **Absorbție**

Levodopa este absorbită, în principal, în regiunile superioare ale intestinului subțire și absorbția se realizează independent de loc. Concentrația plasmatică maximă de levodopa este atinsă la aproximativ o oră de la administrarea de Madopar 200 mg/50 mg.

Concentrația plasmatică maximă de levodopa și gradul absorbției al levodopa (ASC) cresc proporțional cu doza (50-200 mg levodopa).

Ingestia de alimente reduce viteza și gradul de absorbție al levodopa. Concentrația plasmatică maximă de levodopa este cu 30% mai mică și apare mai târziu atunci când Madopar este administrat după o masă obișnuită. Gradul de absorbție al levodopa este redus cu 15%.

### **Distribuție**

Levodopa traversează bariera hematoencefalică cu ajutorul unui sistem de transport saturabil. Nu se leagă de proteinele plasmatică și volumul de distribuție este de 57 litri. ASC pentru levodopa în lichidul cefalorahidian este de 12% din ASC plasmatică.

Spre deosebire de levodopa, benserazida nu traversează bariera hematoencefalică la doze terapeutice. Se concentrează în special în rinichi, plămâni, intestin subțire și ficat.

### **Metabolizare**

Levodopa este metabolizată prin două căi majore (decarboxilare și o-metilare) și prin două minore (transaminare și oxidare).

Aromatic aminoacid decarboxilaza transformă levodopa în dopamină. Producții majore de metabolizare ai acestei căi sunt acidul homovanilic și acidul hidroxifenilacetic. Catecol-O-metiltransferaza transformă levodopa în 3-o-metildopa. Acest metabolit plasmatic major are un timp de înjumătățire de 15 ore și se acumulează la pacienții tratați cu doze terapeutice de Madopar.

Inhibarea decarboxilării periferice a levodopa, atunci când este administrată în asociere cu benserazida, se reflectă în concentrațiile plasmatică mai mari ale levodopa și 3-o-metildopa și în concentrațiile plasmatică mai mici ale catecolaminelor (dopamina, noradrenalina) și ale acizilor fenolcarboxilici (acid homovanilic, acid dihidroxifenilacetic).

Benserazida este hidroxilată la trihidroxibenzilhidrazină în mucoasa intestinală și în ficat. Acest metabolit este un inhibitor potent al DOPA-decarboxilazei.

### **Eliminare**

În prezența decarboxilazei inhibitate periferic, timpul de înjumătățire plasmatică al levodopa este de aproximativ 1,5 ore. Timpul de înjumătățire este puțin mai lung (cu aproximativ 25%) la pacienții în vârstă (65-78 ani) care suferă de boala Parkinson (vezi pct. Date farmacocinetice la categorii speciale de populație). Clearance-ul levodopa este de aproximativ 430 ml/min.

Benserazida este eliminată, aproape în totalitate, prin metabolizare. Metaboliții sunt eliminați, în principal, prin urină (64%) și o proporție mai mică în fecale (24%).

### **Date farmacocinetice la categorii speciale de populație**

Nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții uremici și hepatici.

### *Influența vârstei asupra farmacocineticii levodopa*

La pacienții cu boală Parkinson în vârstă (65-78 ani), atât timpul de înjumătățire pentru eliminare cât și ASC pentru levodopa sunt cu 25% mai mari decât la pacienții tineri (36-34 ani). Influența vârstei statistic semnificativă este neglijabilă din punct de vedere clinic și are importanță minoră în stabilirea schemei de dozare pentru oricare dintre indicațiile terapeutice.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### **Carcinogenitate**

Nu au fost realizate studii de carcinogenitate pentru stabilirea potențialului carcinogen al Madopar.

#### **Mutagenitate**

În testul Ames s-a observat că Madopar și constituenții săi (levodopa și benserazida) nu sunt mutagenice.

#### **Afectarea fertilității**

Nu au fost realizate studii la animale pentru evaluarea efectului Madopar asupra fertilității.

#### **Efectele toxice asupra funcției de reproducere**

Studiile de teratogenitate au demonstrat că nu există efecte teratogene și efecte asupra dezvoltării scheletale la șoareci (400 mg/kg; șobolani [600 mg/kg; 250mg/kg] și iepuri [120 mg/kg; 150mg/kg]).

La doze toxice pentru mamă, crește numărul de decese intrauterine (iepuri) și/sau greutatea fătului scade (șobolani).

#### **Alte informații**

Studiile toxicologice generale la șobolani au arătat posibilitatea afectării dezvoltării scheletale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol (E 421)  
Hidrogenofosfat de calciu  
Celuloză microcristalină  
Amidon de porumb pregelatinizat  
Crospovidonă (tip B)  
Etilceluloză  
Oxid de fer roșu (E 172)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Docusat de sodiu  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

A se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un flacon din sticlă brună tip III, cu capac din PEID prevăzut cu sistem de închidere securizat, conținând desicant silicagel, cu 30 comprimate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Eliminarea produselor farmaceutice în mediul înconjurător trebuie redusă la minimum. Medicamentele nu trebuie eliminate pe calea apei menajere și trebuie evitată eliminarea acestora laolaltă cu reziduurile menajere.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ROCHE ROMÂNIA S.R.L.  
Bulevardul Poligrafiei nr. 1A  
Clădirea Ana Tower, etaj 15  
Sector 1, 013704, București, România

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13589/2020/01

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2020

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie, 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.