

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, kapsułki  
Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, kapsułki  
Madopar, 200 mg + 50 mg, kapsułki  
Madopar HBS, 100 mg + 25 mg, kapsułki  
Madopar 250 mg, 200 mg + 50 mg, tabletki  
Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej  
Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancje czynne:

każda tabletką, tabletką do sporządzania zawiesiny doustnej lub kapsułką produktu leczniczego Madopar zawiera lewodopę i benzerazyd (w postaci chlorowodoru) w stosunku 4:1 (*Levodopum + Benzerazidum*).

Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, kapsułki; kapsułki zawierają 50 mg lewodopy i 12,5 mg benzerazydu (w postaci chlorowodoru).

Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, kapsułki; kapsułki zawierają 100 mg lewodopy i 25 mg benzerazydu (w postaci chlorowodoru).

Madopar, 200 mg + 50 mg, kapsułki; kapsułki zawierają 200 mg lewodopy i 50 mg benzerazydu (w postaci chlorowodoru).

Madopar HBS, 100 mg + 25 mg, kapsułki; (HBS - *Hydrodynamically Balanced System* - System Hydrodynamicznie Zrównoważony), kapsułki o przedłużonym uwalnianiu zawierają 100 mg lewodopy i 25 mg benzerazydu (w postaci chlorowodoru).

Madopar 250 mg, 200 mg + 50 mg, tabletki; tabletki zawierają 200 mg lewodopy i 50 mg benzerazydu (w postaci chlorowodoru).

Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej; tabletki zawierają 50 mg lewodopy i 12,5 mg benzerazydu (w postaci chlorowodoru).

Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej; tabletki zawierają 100 mg lewodopy i 25 mg benzerazydu (w postaci chlorowodoru).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Madopar 250 mg w postaci tabletek zawiera sól w ilości mniejszej niż 1 mmol (23 mg) na dawkę.

Produkt leczniczy Madopar HBS zawiera olej sojowy (składnik oleju roślinnego uwodornionego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt leczniczy Madopar jest dostępny w następujących postaciach i dawkach:

Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, kapsułki; kapsułki w kolorze niebiesko-jasnoszarym.

Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, kapsułki; kapsułki w kolorze niebiesko-różowym.

Madopar, 200 mg + 50 mg, kapsułki; kapsułki w kolorze niebiesko-brązowym.

Madopar HBS, 100 mg + 25 mg, kapsułki; kapsułki w kolorze zielono-jasnoniebieskim.

Madopar 250 mg, 200 mg + 50 mg, tabletki; tabletki (z nacięciem krzyżowym) w kolorze różowym.

Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej; podzielne tabletki, w kolorze białym, z szarym lub kremowym odcieniem.

Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej; podzielne tabletki, w kolorze białym, z szarym lub kremowym odcieniem.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Madopar jest wskazany w leczeniu choroby Parkinsona.

Produkt leczniczy Madopar w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej jest szczególnie wskazany u chorych z dysfagią (zaburzeniami połykania) lub w sytuacjach, gdy pożądane jest szybsze rozpoczęcie działania leku, na przykład u chorych cierpiących z powodu wczesnoporannej lub popołudniowej akinezji, lub u których występują objawy opóźnienia działania leku („*delayed-on*”) lub skrócenie działania leku („*wearing-off*”).

Produkt leczniczy Madopar HBS jest wskazany u pacjentów z różnymi wahaniami działania leku (np. „dyskinezą szczytu dawki” i „pogorszeniem końca dawki”, jak na przykład nocny bezruch).

*Zespół niespokojnych nóg (RLS):*

Produkt leczniczy Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, kapsułki; Madopar, 200 mg + 50 mg, kapsułki oraz Madopar HBS, 100 mg + 25 mg, kapsułki jest także wskazany w leczeniu objawowym zespołu niespokojnych nóg (*Restless Legs Syndrome – RLS*), w tym:

- idiopatycznego RLS,
- RLS związanego z niewydolnością nerek wymagającą dializy.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

*Sposób podawania*

Przyjmując produkt leczniczy Madopar w postaci kapsułek lub Madopar HBS, pacjenci muszą zawsze pamiętać o tym, że kapsułki należy połykać w całości, bez rozgryzania.

Produkt leczniczy Madopar w postaci tabletek może być rozkruszony w celu ułatwienia połknięcia.

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej powinny być zalane niewielką ilością wody (ok. 25-50 ml). Tabletka rozpada się szybko i całkowicie w ciągu kilku minut, tworząc białą zawiesinę. Ponieważ na dnie szybko gromadzi się osad, zaleca się zamieszać zawiesinę tuż przed wypiciem. Przygotowaną zawiesinę należy zużyć w ciągu pół godziny po jej sporządzeniu.

### Choroba Parkinsona

W miarę możliwości produkt leczniczy Madopar w postaciach o natychmiastowym uwalnianiu (kapsułki i tabletki o standardowym uwalnianiu oraz tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej) należy przyjmować na 30 minut przed posiłkiem lub jedną godzinę po posiłku, co pozwoli uniknąć kompetycyjnego wpływu białek z pokarmu na wychwyty lewodopy (patrz punkt 4.5) i ułatwić szybszy początek działania leku. Niepożądanych objawów ze strony przewodu pokarmowego, jakie występują głównie w początkowej fazie leczenia, można zazwyczaj uniknąć, przyjmując produkt leczniczy Madopar z niewielkim posiłkiem ubogim w białko lub popijając go napojem, bądź stopniowo zwiększając jego dawkę. Produkt leczniczy Madopar HBS można przyjmować niezależnie od posiłku (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

### *Standardowe dawkowanie*

Leczenie produktem leczniczym Madopar powinno być rozpoczynane stopniowo. Dawkę należy dobierać zawsze indywidualnie i ustalać tak, by osiągnąć optymalny efekt. Dlatego też poniższe zalecenia powinny być traktowane jako wskazówki.

### *Leczenie początkowe*

We wczesnym stadium choroby Parkinsona zaleca się rozpocząć leczenie, stosując jedną kapsułkę produktu leczniczego Madopar 62,5 mg (50 mg lewodopy + 12,5 mg benzerazydu) trzy do czterech razy na dobę. Jeśli pacjent dobrze toleruje leczenie początkowe, dawka leku powinna być powoli zwiększana, w zależności od odpowiedzi klinicznej.

Optymalny efekt leczniczy osiąga się zazwyczaj przy dawce dobowej produktu leczniczego Madopar odpowiadającej 300-800 mg lewodopy + 75-200 mg benzerazydu, podawanej w co najmniej 3 dawkach podzielonych, stosowanych przez okres od 4 do 6 tygodni. Jeśli zaistnieje konieczność zastosowania większych dawek dobowych leku, należy zachować miesięczny odstęp pomiędzy kolejnymi zmianami dawek.

### *Leczenie podtrzymujące*

Średnia dawka podtrzymująca odpowiada 1 kapsułce produktu leczniczego Madopar 125 mg, podawanej od 3 do 6 razy na dobę. Liczba dawek podzielonych (nie mniej niż trzy) i ich rozkład w ciągu doby powinny być ustalone tak, aby osiągnąć optymalny efekt. Produkty lecznicze Madopar HBS i Madopar w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej mogą być podane zamiast postaci produktu leczniczego Madopar o standardowym uwalnianiu (kapsułek i tabletek), aby osiągnąć optymalny efekt terapeutyczny.

### **Zespół niespokojnych nóg**

Maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Madopar nie powinna być większa niż 500 mg.

### ***Idiopatyczny zespół niespokojnych nóg***

Produkt leczniczy Madopar przyjmuje się doustnie na godzinę przed pójściem spać. Aby uniknąć działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, lek może być przyjmowany z niewielkim posiłkiem ubogim w białko.

### *RLS z trudnościami z zasypianiem*

W przypadku pacjentów z RLS, którzy uskarżają się na trudności z zasypianiem, należy stosować postać produktu leczniczego Madopar o standardowym uwalnianiu. Zalecana dawka produktu leczniczego Madopar wynosi 62,5 mg - 125 mg. Jeżeli objawy nie ustępują, zaleca się zwiększenie dawki produktu leczniczego Madopar do 250 mg.

### *RLS z trudnościami z zasypianiem i z zaburzeniami snu w ciągu nocy*

W przypadku pacjentów z RLS, u których występują zarówno trudności z zasypianiem, jak i zaburzenia snu w ciągu nocy, należy stosować 1 kapsułkę produktu leczniczego Madopar HBS wraz z jedną kapsułką produktu leczniczego Madopar 125 mg o standardowym uwalnianiu na godzinę przed pójściem spać. Jeżeli nie doprowadzi to do wystarczającego złagodzenia dolegliwości w drugiej części nocy, można zwiększyć dawkę do 2 kapsułek produktu leczniczego Madopar HBS.

### *RLS z trudnościami z zasypianiem i z zaburzeniami snu w ciągu nocy oraz z dodatkowymi zaburzeniami w ciągu dnia*

U takich pacjentów zaleca się podawanie dodatkowej dawki 125 mg produktu leczniczego Madopar o standardowym uwalnianiu, przy czym należy zwrócić uwagę na to, aby całkowita dawka podawana w okresie 24 godzin nie była większa niż 500 mg produktu leczniczego Madopar.

### ***Zespół niespokojnych nóg związany z niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii***

U pacjentów z RLS, którzy są poddawani dializom, należy stosować dawkę 125 mg produktu leczniczego Madopar o standardowym uwalnianiu lub w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, podawaną na 30 minut przed dializą.

### **Specjalne wskazówki dotyczące dawkowania**

#### Zaburzenia czynności nerek

Uważa się, że nie ma konieczności zmniejszania dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3 i 4.4).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Madopar u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

#### *Choroba Parkinsona:*

U wszystkich pacjentów należy starannie ustalić dawkę (patrz punkt 4.1). Pacjenci leczeni innymi lekami przeciw parkinsonizmowi mogą otrzymywać produkt leczniczy Madopar. W miarę jak stan chorego leczonego produktem leczniczym Madopar ulega poprawie, można zredukować dawki tych leków lub stopniowo je odstawić.

Produkt leczniczy Madopar w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej jest szczególnie wskazany u chorych z dysfagią (zaburzeniami połykania) lub w sytuacjach, gdy pożądane jest szybsze rozpoczęcie działania leku, na przykład u chorych cierpiących z powodu wczesnoporannej lub popołudniowej akinezji, lub u których występuje zjawisko opóźnienia działania leku („*delayed-on*”) lub skrócenie działania leku („*wearing-off*”).

Pacjenci, którzy odczuwają duże różnice w działaniu leku w ciągu dnia (zjawisko „*on-off*”) powinni otrzymywać odpowiednio mniejsze dawki częściej w ciągu dnia albo też zaleca się zastąpienie postaci leku o standardowym uwalnianiu produktem leczniczym Madopar HBS.

Zmiana postaci produktu leczniczego o standardowym uwalnianiu na produkt leczniczy Madopar HBS powinna się odbywać z dnia na dzień, począwszy od pierwszej dawki porannej. Należy utrzymać tę samą dawkę dobową i ten sam rozkład porcji leku jak w przypadku postaci o standardowym uwalnianiu.

Po 2–3 dniach dawkę należy stopniowo zwiększyć o około 50%. Należy poinformować pacjentów o możliwości przejściowego pogorszenia się ich stanu.

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Madopar HBS powodują, że początek jego działania pojawia się później niż podczas stosowania produktów o standardowym uwalnianiu. Kliniczny efekt można osiągnąć szybciej, podając Madopar HBS razem z postacią o standardowym uwalnianiu lub z tabletkami do sporządzania zawiesiny doustnej produktu leczniczego Madopar. Ten sposób może się okazać szczególnie użyteczny w przypadku podania pierwszej dawki porannej, która zazwyczaj powinna być większa niż kolejne dawki przyjmowane w ciągu dnia. Sposób dawkowania produktu leczniczego Madopar HBS ustala się indywidualnie, powoli i z zachowaniem szczególnej ostrożności, w odstępach co najmniej 2–3 dniowych pomiędzy każdą zmianą dawki leku.

U chorych z nocnym bezruchem pozytywne efekty uzyskuje się przez stopniowe zwiększenie ostatniej dawki wieczornej produktu leczniczego Madopar HBS do 250 mg, podawanego bezpośrednio przed snem.

Nadmierną odpowiedź (dyskinezy) po podaniu produktu leczniczego Madopar HBS korzystniej jest zredukować przez wydłużenie odstępu czasu pomiędzy poszczególnymi dawkami leku niż przez zmniejszenie pojedynczych dawek.

W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu produktu leczniczego Madopar HBS zaleca się powrót do poprzedniego leczenia produktem leczniczym Madopar o standardowym uwalnianiu lub produktem leczniczym Madopar w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

*Zespół niespokojnych nóg (ang. RLS):*

W celu uniknięcia nasilenia objawów (tj. wczesnego występowania objawów RLS w ciągu dnia, wzrostu nasilenia objawów oraz zajęcia innych części ciała), nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej produktu leczniczego Madopar.

W razie wystąpienia nasilonych objawów ważne jest, aby nie przekraczać maksymalnej dawki dobowej. Jeżeli wystąpi nasilenie lub efekt z odbicia, należy rozważyć leczenie uzupełniające ze zredukowaniem dawki lewodopy lub stopniowe odstawienie lewodopy i zastąpienie jej innym lekiem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Madopar jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na lewodopę, benzerazyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów leczonych nieselektywnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO) z powodu ryzyka przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Madopar z selektywnymi inhibitorami MAO-B, jak np. selegilina lub rasagilina, lub selektywnymi inhibitorami MAO-A, jak moklobemid, nie jest przeciwwskazane. Jednak łączne podawanie selektywnego inhibitora MAO-A i selektywnego inhibitora MAO-B odpowiada nieselektywnemu hamowaniu MAO i dlatego nie należy stosować tego połączenia równocześnie z produktem leczniczym Madopar (patrz punkt 4.5);
- u pacjentów z niewyrównanymi zaburzeniami: endokrynologicznymi (guz chromochłonny nadnercza, nadczynność tarczycy, zespół Cushinga), czynności nerek (z wyjątkiem pacjentów poddawanych dializie z RLS) lub czynności wątroby, zaburzeniami serca (np. ciężkie arytmie serca i niewydolność serca), zaburzeniami psychicznymi z objawami psychiatrycznymi oraz z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania;
- u pacjentów w wieku poniżej 25 lat (musi być zakończony rozwój układu kostnego);
- u kobiet w ciąży lub kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.6). W przypadku zajścia w ciążę kobiety leczonej produktem leczniczym Madopar, lek ten należy odstawić zgodnie z zaleceniami lekarza.

Produkt leczniczy Madopar HBS jest dodatkowo przeciwwskazany u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję (patrz punkt 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U osób predysponowanych mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości.

W okresie leczenia produktem leczniczym Madopar u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania należy regularnie mierzyć ciśnienie śródgałkowe, gdyż lewodopa teoretycznie może je podwyższać.

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Madopar pacjentom z wcześniej istniejącymi zaburzeniami tętnic wieńcowych, zaburzeniami rytmu serca lub niewydolnością serca (patrz punkt 4.3). W tej grupie pacjentów należy uważnie monitorować czynność serca szczególnie w czasie rozpoczęcia leczenia, a następnie regularnie przez czas trwania terapii.

Szczególnie podczas rozpoczęcia leczenia oraz podczas zwiększania dawki zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów z czynnikami ryzyka niedociśnienia ortostatycznego (np. pacjenci w podeszłym wieku, przyjmujący jednocześnie leki przeciwnadciśnieniowe i inne leki mogące wywołać niedociśnienie ortostatyczne) lub z niedociśnieniem w wywiadzie.

Zgłaszano, że produkt leczniczy Madopar może powodować zmniejszenie ilości krwinek (np. anemię hemolityczną, trombocytopenię i leukopenię). W kilku przypadkach zgłaszano agranulocytozę i pancytopenię, w których związek z przyjmowaniem produktu leczniczego Madopar nie mógł być ani ustalony, ani wykluczony. Dlatego też, podczas leczenia, należy okresowo kontrolować morfologię krwi.

Depresja może być elementem obrazu klinicznego pacjentów z chorobą Parkinsona oraz zespołem niespokojnych nóg i może się również zdarzyć u pacjentów leczonych produktem leczniczym Madopar. Wszystkich pacjentów należy dokładnie monitorować czy nie występują u nich zmiany psychologiczne oraz depresja z myślami samobójczymi lub bez nich.

Nadużywanie produktu leczniczego Madopar może wywołać zespół dysregulacji dopaminowej. Niewielka grupa pacjentów z chorobą Parkinsona może odczuwać zaburzenia poznawania i zachowania, które mogą być bezpośrednio związane z przyjmowaniem większej niż zalecana dawki leku (dawka znacznie wykraczająca ponad dawkę leku wymaganą do leczenia upośledzenia ruchowego).

Nie wolno nagle odstawiać produktu leczniczego Madopar. Nagłe odstawienie produktu leczniczego może prowadzić do wystąpienia potencjalnie zagrażającego życiu stanu przypominającego złośliwy zespół neuroleptyczny (wysoka gorączka, sztywność mięśni, możliwe zmiany psychiczne, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej, dodatkowe objawy w ciężkich przypadkach mogą obejmować mioglobiniurię, rhabdomiolizę – oraz ostrą niewydolność nerek), który może zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia takich objawów pacjent powinien znaleźć się pod obserwacją lekarza, w razie potrzeby w szpitalu, i szybko otrzymać odpowiednie leczenie objawowe. Leczenie to może – po dokonaniu szczegółowej oceny – obejmować również wznowienie leczenia produktem leczniczym Madopar.

Pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem ewentualnych działań niepożądanych związanych z zaburzeniami psychicznymi.

Podczas stosowania lewodopy może wystąpić senność i w rzadkich przypadkach nagle napady snu. Bardzo rzadko donoszono o przypadkach napadów snu mogących pojawiać się również podczas wykonywania codziennych czynności, w niektórych przypadkach bez wcześniejszych sygnałów ostrzegawczych lub poprzedzającej senności, jak również bez świadomości wystąpienia napadu snu. Pacjentów należy poinformować o takim ryzyku oraz zalecić zachowanie ostrożności w przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi maszyn w trakcie leczenia lewodopą. Pacjenci, u których wystąpiła już przedtem senność i (lub) napady snu nie mogą prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. W przypadku wystąpienia senności lub napadów snu należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia (patrz punkt 4.7).

#### *Zaburzenia kontroli impulsów*

Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem leczniczym Madopar, mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, w tym: uzależnienie od

gier hazardowych, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsywne lub napadowe objadanie się. W takich przypadkach zaleca się przeanalizowanie stosowanego leczenia.

#### *Czerniak*

Badania epidemiologiczne wykazały, że u pacjentów z chorobą Parkinsona jest większe ryzyko czerniaka w porównaniu do ogólnej populacji (około 2-6 razy wyższe). Nie jest jasne, czy obserwowane zwiększone ryzyko wynika z choroby Parkinsona, czy z innych czynników, takich jak stosowanie lewodopy w leczeniu choroby Parkinsona. Dlatego też pacjenci i ich opiekunowie powinni być poinformowani o konieczności regularnego badania czy nie występuje czerniak podczas stosowania produktu leczniczego Madopar w jakimkolwiek wskazaniu. Wskazane jest okresowe badanie skóry przez odpowiedniego specjalistę (np. dermatologa).

#### *Ostrzeżenia związane z interakcjami*

Jeśli pacjent wymaga znieczulenia ogólnego, należy kontynuować podawanie produktu leczniczego Madopar przez jak najdłuższy czas do operacji, z wyjątkiem znieczulenia przy użyciu halotanu. W znieczuleniu ogólnym z użyciem halotanu, należy odstawić produkt leczniczy Madopar na 12-48 godzin przed zabiegiem ze względu na możliwość wystąpienia wahań ciśnienia krwi i (lub) zaburzeń rytmu serca. Po zabiegu leczenie można wznowić; dawka powinna być zwiększana stopniowo, do dawki stosowanej przed operacją.

Jeżeli produkt leczniczy Madopar ma być zastosowany u pacjentów zażywających nieselektywny, nieodwracalny inhibitor MAO, zakończenie stosowania inhibitora MAO powinno nastąpić co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki produktu leczniczego Madopar. W przeciwnym razie prawdopodobne jest wystąpienie niepożądanych reakcji, takich jak przełom nadciśnieniowy (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie leków przeciwpsychotycznych z lekami o właściwościach blokujących receptor dla dopaminy, szczególnie antagonistami receptora D2, może znosić działanie produktu leczniczego Madopar stosowanego w leczeniu objawów choroby Parkinsona. Lewodopa może zmniejszać działanie leków przeciwpsychotycznych. Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego podawania tych leków i uważnie obserwować pacjenta, czy nie zmniejsza się działanie leków przeciw parkinsonizmowi i nie nasilają się objawy choroby Parkinsona.

Nie należy podawać produktu leczniczego Madopar razem z lekami sympatykomimetycznymi (jak np. epinefryna, norepinefryna, izoproterenol lub amfetamina, które pobudzają współczulny układ nerwowy), ponieważ lewodopa może nasilać ich działanie. Jeżeli jednoczesne podawanie produktu leczniczego Madopar i leków sympatykomimetycznych jest konieczne, wymagana jest ścisła i dokładna obserwacja oraz monitorowanie czynności układu krążenia i ewentualne zmniejszenie dawki leków sympatykomimetycznych.

W przypadku jednoczesnego stosowania leczenia uzupełniającego inhibitorem COMT (katecholo-O-metylotransferaza) może być konieczne zmniejszenie dawek produktu leczniczego Madopar.

Należy zwrócić uwagę, aby na początku leczenia produktem leczniczym Madopar nie odstawiać nagle leków antycholinergicznymi, ponieważ działanie lewodopy występuje dopiero po pewnym czasie.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Madopar z lekami antycholinergicznymi, amantadyną, selegiliną, bromokryptyną i agonistami dopaminy, jest dopuszczalne, chociaż zarówno działanie lecznicze, jak i działania niepożądane mogą ulec nasileniu. Czasami może być konieczne zmniejszenie dawek produktu leczniczego Madopar lub innych produktów leczniczych.

#### *Wskazówki dotyczące kontroli parametrów laboratoryjnych podczas leczenia*

W trakcie leczenia zaleca się okresowe kontrolowanie czynności wątroby, nerek i układu krążenia oraz badanie morfologii krwi (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z cukrzycą należy często badać stężenie glukozy we krwi i odpowiednio dostosowywać dawki leków przeciwcukrzycowych.

#### *Uzależnienie i nadużywanie*

Zespół dysregulacji dopaminowej (ang. *Dopamine Dysregulation Syndrome* - DDS): u niewielkiej liczby pacjentów występują zaburzenia poznawania i zachowania, które mogą być bezpośrednio związane z przyjmowaniem większej niż zalecana dawki leku i dawki wyraźnie wykraczającej ponad dawkę leku wymaganą do leczenia niesprawności ruchowej).

#### *Substancje pomocnicze o znanym działaniu*

Produkt leczniczy Madopar 250 mg w postaci tabletek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt leczniczy Madopar HBS zawiera olej sojowy (składnik oleju roślinnego uwodornionego). Nie stosować produktu leczniczego Madopar HBS w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne lub soję.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### *Interakcje farmakokinetyczne*

W przypadku równoczesnego stosowania produktu leczniczego Madopar z działającym antycholinergicznym triheksyfenidylem zmniejsza się szybkość, ale nie stopień absorpcji lewodopy. Jednoczesne podawanie triheksyfenidylu i produktu leczniczego Madopar HBS nie ma jednak wpływu na farmakokinetykę lewodopy.

Jednoczesne podawanie z produktem leczniczym Madopar HBS środków zobojętniających sok żołądkowy zmniejsza wchłanianie lewodopy o 32%.

Siarczan żelaza zmniejsza wartość maksymalnego stężenia w osoczu i wartość AUC lewodopy o 30-50%. Zmiany farmakokinetyki obserwowane w przypadku jednoczesnego stosowania siarczanu żelaza wydają się u niektórych, lecz nie u wszystkich pacjentów, istotne klinicznie.

Metoklopramid zwiększa szybkość wchłaniania lewodopy.

Domperidon może zwiększać biodostępność lewodopy w wyniku zwiększonego wchłaniania lewodopy w jelicie.

#### *Interakcje farmakodynamiczne*

Leki neuroleptyczne, opioidy i preparaty przeciwnadciśnieniowe zawierające rezerpinę hamują działanie produktu leczniczego Madopar.

Jednoczesne podawanie leków przeciwpsychotycznych z lekami o właściwościach blokujących receptory dla dopaminy, szczególnie antagonistami receptora D2, może znosić działanie produktu leczniczego Madopar stosowanego w leczeniu objawów choroby Parkinsona. Lewodopa może zmniejszać działanie leków przeciwpsychotycznych. Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego podawania tych leków i uważnie obserwować pacjenta, czy nie zmniejsza się działanie leków przeciw parkinsonizmowi i nie nasilają się objawy choroby Parkinsona.

Objawowe niedociśnienie ortostatyczne może pojawić się podczas jednoczesnego stosowania lewodopy i inhibitora dekarboksylazy u pacjentów przyjmujących uprzednio leki przeciwnadciśnieniowe. Produkt leczniczy Madopar powinien być włączany ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe. Jeżeli zajdzie taka potrzeba, należy kontrolować ciśnienie krwi w celu umożliwienia dostosowania dawek leków.



Nie należy podawać produktu leczniczego Madopar razem z lekami sympatykomimetycznymi (jak np. epinefryna, norepinefryna, izoproterenol lub amfetamina, które pobudzają współczulny układ nerwowy), ponieważ lewodopa może nasilać ich działanie. Jeżeli jednoczesne podawanie produktu leczniczego Madopar i leków sympatykomimetycznych jest konieczne, wymagana jest ścisła i dokładna obserwacja oraz monitorowanie czynności układu krążenia i ewentualne zmniejszenie dawki leków sympatykomimetycznych.

Jeżeli produkt leczniczy Madopar ma być zastosowany u pacjentów zażywających nieselektywny, nieodwracalny inhibitor MAO, zakończenie stosowania inhibitora MAO powinno nastąpić co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki produktu leczniczego Madopar. W przeciwnym razie prawdopodobne jest wystąpienie niepożądanych reakcji, takich jak przełom nadciśnieniowy (patrz punkt 4.3). Dopuszcza się jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Madopar z selektywnymi inhibitorami MAO-B, jak np. selegilina i rasagilina lub selektywnymi inhibitorami MAO-A, jak moklobemid, należy jednak przy tym szczególnie starannie ustalać dawkę lewodopy, indywidualnie u każdego pacjenta, biorąc pod uwagę zarówno skuteczność jak i tolerancję. Jednoczesne podawanie selektywnego inhibitora MAO-A i selektywnego inhibitora MAO-B odpowiada nieselektywnemu hamowaniu MAO i dlatego nie należy ich stosować równocześnie z produktem leczniczym Madopar (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Madopar z lekami antycholinergicznymi, amantadyną, selegiliną, bromokryptyną i agonistami dopaminy, jest dopuszczalne, chociaż zarówno działanie lecznicze, jak i działania niepożądane mogą ulec nasileniu. Czasami może być konieczne zmniejszenie dawek produktu leczniczego Madopar lub innych produktów leczniczych. W przypadku jednoczesnego stosowania leczenia uzupełniającego inhibitorem COMT (katecholo-O-metylotransferaza) może być konieczne zmniejszenie dawek produktu leczniczego Madopar. Należy zwrócić uwagę, aby na początku leczenia produktem leczniczym Madopar nie odstawiać nagle leków antycholinergicznymi, ponieważ działanie lewodopy występuje dopiero po pewnym czasie.

Lewodopa może mieć wpływ na wyniki badań laboratoryjnych dotyczących katecholamin, kreatyniny, kwasu moczowego oraz glukozurii. W badaniu ogólnym moczu może pojawić się fałszywie dodatni wynik obecności związków ketonowych.

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Madopar mogą występować fałszywie dodatnie wyniki odczynu Coombsa.

Jednoczesne spożywanie posiłków bogatych w białko może osłabiać działanie leku w postaciach o natychmiastowym uwalnianiu. Nie są dostępne dane dotyczące wpływu pokarmu na skuteczność produktu leczniczego Madopar w innych postaciach farmaceutycznych.

Lewodopa należy do grupy dużych obojętnych aminokwasów (ang. *large neutral amino acids*, LNAA) i konkuruje z kwasami LNAA pochodzącymi z białek obecnych w diecie o transport przez błonę śluzową żołądka i przez barierę krew-mózg.

*Znieczulenie ogólne za pomocą halotanu:* Podawanie produktu leczniczego Madopar należy przerwać 12-48 godzin przed zabiegiem chirurgicznym wymagającym znieczulenia ogólnego przy użyciu halotanu w związku z możliwością wystąpienia wahań ciśnienia krwi i (lub) zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

W przypadku znieczulenia ogólnego innymi lekami - patrz punkt 4.4.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Produkt leczniczy Madopar jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.3 i 5.3).

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie testu ciążowego, aby wykluczyć ciążę.

Jeśli kobieta stosująca Madopar zajdzie w ciążę, lek należy odstawić (po konsultacji z lekarzem prowadzącym).

#### Poród

Nie ustalono, czy stosowanie produktu leczniczego Madopar podczas porodu jest bezpieczne.

#### Karmienie piersią

Nie ustalono, czy stosowanie produktu leczniczego Madopar w okresie karmienia piersią jest bezpieczne.

Nie wykazano, czy benzerazyd przenika do mleka matki. Dlatego też matki wymagające leczenia produktem leczniczym Madopar nie powinny karmić piersią, gdyż nie można wykluczyć wystąpienia wad rozwojowych układu kostnego dziecka.

#### Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Madopar może wywierać duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjenci, którzy podczas leczenia produktem leczniczym Madopar doświadczają napadów snu lub senności muszą zostać poinformowani o konieczności zrezygnowania z prowadzenia pojazdów lub wykonywania innych czynności (np. obsługiwanie maszyn), podczas których upośledzona koncentracja może stwarzać zagrożenie poważnym urazem lub śmiercią dla nich samych lub dla innych osób. Pacjenci powinni być poinformowani o powyższych zaburzeniach i zrezygnować z takich czynności do czasu ustąpienia nawracających napadów snu i senności (patrz punkt 4.4).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### **Kategorie częstości:**

Bardzo często ( $\geq 1/10$ );

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ );

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ );

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ );

Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### **Badania kliniczne**

##### *Zespół niespokojnych nóg*

W odniesieniu do programu rozwoju klinicznego produktu leczniczego Madopar, dane z dwóch badań klinicznych kontrolowanych za pomocą placebo, prowadzonych w układzie naprzemiennym z udziałem łącznie 85 pacjentów z RLS przedstawiono w tabeli poniżej.

Zdarzenia niepożądane (Tabela 1) wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Przedstawione są wszystkie zdarzenia, które wystąpiły częściej niż jednokrotnie w grupie otrzymującej badany produkt leczniczy.

**Tabela 1: Zestawienie zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych lewodopą/benzerazydem z powodu RLS w badaniach M43052 i M43060**

| Zdarzenia niepożądane                     | Lewodopa/<br>Benzerazyd<br>N=85 |     | Kategoria<br>częstości |
|---|---------------------------------|-----|------------------------|
|   | N                               | %   |                        |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> |                                 |     |                        |
| Zakażenie z gorączką                      | 4                               | 4,7 | często                 |
| Nieżyt nosa                               | 3                               | 3,5 | często                 |
| Zapalenie oskrzeli                        | 2                               | 2,3 | często                 |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>        |                                 |     |                        |
| Ból głowy                                 | 5                               | 5,8 | często                 |
| Nasilenie RLS                             | 2                               | 2,3 | często                 |
| Zawroty głowy                             | 3                               | 3,5 | często                 |
| <b>Badania diagnostyczne</b>              |                                 |     |                        |
| Zmiany w EKG*                             | 2                               | 2,3 | często                 |
| Wzrost ciśnienia tętniczego krwi          | 2                               | 2,3 | często                 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>         |                                 |     |                        |
| Suchość w jamie ustnej                    | 3                               | 3,5 | często                 |
| Biegunka                                  | 2                               | 2,3 | często                 |
| Nudności                                  | 2                               | 2,3 | często                 |

\*arytmia

### Informacje zebrane po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Po dopuszczeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane produktu leczniczego Madopar (częstość nieznana oznacza, że nie może być określona na podstawie dostępnych danych), w oparciu o zgłoszenia spontaniczne i opisy przypadków w literaturze.

**Tabela 2: Działania niepożądane występujące po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu**

|  |                                 |
|--|---------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |                                 |
| częstość nieznana                          | niedokrwistość hemolityczna     |
|  | leukopenia                      |
|  | małopłytkowość                  |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |                                 |
| częstość nieznana                          | zmniejszony apetyt              |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>               |                                 |
| częstość nieznana                          | zespół dysregulacji dopaminowej |
|  | stan splątania                  |
|  | depresja                        |
|  | pobudzenie *                    |
|  | lęk*                            |
|  | bezsennaść*                     |
|  | halucynacje*                    |
| urojenia*                                  |                                 |
| dezorientacja*                             |                                 |

|   |   |
|---|---|
|   | patologiczna skłonność do hazardu                 |
|   | zwiększone libido                                 |
|   | hiperseksualność                                  |
|   | kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie     |
|   | napadowe objadanie się                            |
|   | zespół zaburzeń odżywiania                        |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>          |   |
| częstość nieznana                           | brak smaku  |
|   | zaburzenia smaku                                  |
|   | dyskinezja (ruchy płasawicze i atetotyczne)       |
|   | fluktuacje odpowiedzi terapeutycznej              |
|   | zamrożenie  |
|   | pogorszenie końca dawki                           |
|   | zespół przełączenia „on-off”                      |
|   | zespół niespokojnych nóg                          |
|   | senność   |
|   | nagły napad snu                                   |
| <b>Zaburzenia serca</b>                     |   |
| częstość nieznana                           | arytmia   |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                |   |
| częstość nieznana                           | niedociśnienie ortostatyczne                      |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>           |   |
| częstość nieznana                           | nudności  |
|   | wymioty   |
|   | biegunka  |
|   | zmiana zabarwienia śliny                          |
|   | zmiana zabarwienia języka                         |
|   | zmiana zabarwienia zębów                          |
|   | zmiana zabarwienia błony śluzowej jamy ustnej     |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> |   |
| częstość nieznana                           | zwiększenie aktywności transaminaz                |
|   | zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej      |
|   | zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> |   |
| częstość nieznana                           | świąd   |
|   | wysypka   |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>    |   |
| częstość nieznana                           | zwiększenie stężenia mocznika we krwi             |
|   | chromaturia                                       |

\*Te zdarzenia mogą pojawiać się szczególnie u pacjentów podeszłym wieku i u pacjentów z takimi zaburzeniami w wywiadzie.

#### *Zaburzenia kontroli impulsów*

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem leczniczym Madopar, może wystąpić zespół dysregulacji dopaminergicznej; uzależnienie od gier hazardowych, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsywne lub napadowe objadanie się (patrz punkt 4.4).

*Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* Zgłaszano rzadko przypadki niedokrwistości hemolitycznej, przemijającej leukopenii i małopłytkowości. Dlatego w przypadku długotrwałego leczenia produktami

lecznicyzmi zawierającymi lewodopę, pacjenci powinni być poddawaniu regularnej ocenie morfologii krwi, czynności nerek i wątroby.

*Zaburzenia układu nerwowego:* W późniejszym okresie leczenia mogą występować dyskinezy (na przykład ruchy płasawicze i atetotyczne). Można ją zazwyczaj eliminować lub ograniczyć poprzez zmniejszanie dawki leku. W przypadku dłuższego okresu leczenia mogą także występować wahania odpowiedzi na leczenie.

Obejmują one objawy *zamrożenia*, *dystonie końca dawki* i zespół przełączenia „on-off”. Powyższe zaburzenia można zazwyczaj wyeliminować lub ograniczyć poprzez odpowiednie dobranie dawki leku lub przez podawanie mniejszych pojedynczych dawek w krótszych odstępach czasu. Można następnie podjąć próbę zwiększenia dawki w celu uzyskania silniejszego efektu terapeutycznego.

Przyjmowanie produktu leczniczego Madopar jest związane z występowaniem senności. W bardzo rzadkich przypadkach było ono związane z występowaniem epizodów nadmiernej senności w ciągu dnia oraz epizodów nagłego zasypiania.

W zespole niespokojnych nóg może wystąpić zjawisko nasilenia objawów (przesunięcie objawów w czasie z występujących wieczorem/w nocy na objawy pojawiające się wczesnym popołudniem i wieczorem, przed przyjęciem kolejnej nocnej dawki). Takie przesunięcie czasowe jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym z długotrwałym leczeniem dopaminergicznym.

*Zaburzenia naczyniowe:* Niedociśnienie ortostatyczne można na ogół zmniejszyć przez zredukowanie dawki produktu leczniczego Madopar.

*Zaburzenia żołądka i jelit:* Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występują głównie we wczesnym okresie leczenia i można je w znacznym stopniu ograniczyć poprzez przyjmowanie produktu leczniczego Madopar z niewielkim posiłkiem ubogim w białko, popijanie leku płynem bądź powolne zwiększanie jego dawki.

*Badania diagnostyczne:* Może wystąpić zmiana zabarwienia moczu. Zwykle mocz przyjmuje odcień czerwony, a po odstaniu ciemnieje. Zmiana koloru lub zabarwienia może dotyczyć też innych płynów ustrojowych i tkanek, w tym śliny, języka, zębów i błony śluzowej jamy ustnej.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem „krajowego systemu zgłaszania” (szczegółowe informacje poniżej).

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### *Objawy przedmiotowe i podmiotowe*

Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania są stosunkowo podobne do objawów, jakie mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Madopar w dawkach terapeutycznych, choć mogą być bardziej nasilone. Przedawkowanie może być przyczyną sercowo-naczyniowych objawów

niepożądanych (np. zaburzenia rytmu serca), zaburzeń psychicznych (np. splątanie i bezsenność), objawów żołądkowo-jelitowych (np. nudności i wymioty) i patologicznych ruchów mimowolnych (patrz punkt 4.8).

Jeżeli pacjent przedawkował produkt leczniczy Madopar o przedłużonym uwalnianiu (tj. Madopar HBS), wystąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych może zostać opóźnione z uwagi na późniejsze wchłanianie substancji czynnych z żołądka.

### *Leczenie*

Wskazane jest monitorowanie podstawowych czynności życiowych pacjenta oraz innych parametrów zgodnie ze stanem klinicznym. Pacjenci mogą wymagać leczenia objawowego zaburzeń sercowo-naczyniowych (np. podania leków antyarytmicznych) lub zaburzeń czynności ośrodkowego układu nerwowego (np. podania leków pobudzających układ oddechowy, leków neuroleptycznych).

W przypadku postaci o przedłużonym uwalnianiu należy zapobiegać dalszemu wchłanianiu leku, stosując odpowiednie metody.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, leki dopaminergiczne;  
kod ATC: N04 BA02

Produkt leczniczy Madopar jest połączeniem lewodopy i inhibitora dekarboksylazy, benzerazydu.

#### Mechanizm działania

##### *Choroba Parkinsona*

Dopamina, która działa w mózgu jako neuroprzekaźnik, w zwojach podstawy mózgu pacjentów z chorobą Parkinsona występuje w niedostatecznej ilości. Lewodopa (nazwa międzynarodowa) lub L-DOPA (3,4-dihydroksy-L-fenyloalanina) jest bezpośrednim prekursorem w biosyntezie dopaminy. Lewodopa (prekursor dopaminy), ze względu na zdolność przenikania przez barierę krew-mózg, jest stosowana jako prolek w celu zwiększenia stężenia dopaminy, która nie ma zdolności przenikania przez tę barierę. Po wnikięciu do ośrodkowego układu nerwowego lewodopa jest metabolizowana do dopaminy przez dekarboksylazę aromatycznych L-aminokwasów.

Po podaniu lewodopa ulega jednak szybkiej dekarboksylacji do dopaminy zarówno w mózgu, jak i w tkankach pozamózgowych. Z tego powodu większa część lewodopy staje się niedostępna dla zwojów podstawy mózgu, a utworzona obwodowo dopamina powoduje często działania niepożądane. Dlatego blokowanie pozamózgowej dekarboksylacji lewodopy jest bardzo korzystne. Można to osiągnąć przez równoczesne podawanie lewodopy i benzerazydu, inhibitora dekarboksylazy o działaniu obwodowym.

Produkt leczniczy Madopar jest lekiem złożonym zawierającym obydwie substancje w stosunku 4:1 – który sprawdził się w badaniach klinicznych i w zastosowaniu terapeutycznym – i jest równie skuteczny jak większe dawki lewodopy podanej w postaci leku prostego.

##### *Idiopatyczny zespół niespokojnych nóg*

Dokładny mechanizm działania jest nieznan, lecz dostępnych jest coraz więcej dowodów na to, że głównie układ dopaminergiczny bierze udział w patogenezie zespołu niespokojnych nóg.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

#### *Postacie o standardowym uwalnianiu*

Lewodopa jest głównie wchłaniana w górnym odcinku jelita cienkiego, przy czym jej wchłanianie jest równomierne. Po zażyciu postaci produktu leczniczego Madopar o standardowym uwalnianiu maksymalne stężenie lewodopy w osoczu uzyskuje się w ciągu około jednej godziny od przyjęcia.

Wszystkie postacie farmaceutyczne produktu leczniczego Madopar o natychmiastowym uwalnianiu są biorównoważne.

Maksymalne stężenie lewodopy w osoczu i wielkość wchłaniania (AUC) zwiększa się proporcjonalnie do dawki (50-200 mg lewodopy).

Jednoczesne spożywanie pokarmu zmniejsza szybkość i stopień wchłaniania lewodopy w przypadku postaci produktu leczniczego Madopar o standardowym uwalnianiu. Maksymalne stężenie lewodopy w osoczu jest o 30% mniejsze i występuje później, gdy produkt leczniczy Madopar w postaci tabletek lub kapsułek zostanie przyjęty po standardowym posiłku. Stopień wchłaniania lewodopy zmniejsza się o 15%.

#### *Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej*

Farmakokinetyka tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u osób zdrowych i u pacjentów z chorobą Parkinsona jest bardzo podobna do farmakokinetyki postaci produktu leczniczego Madopar o standardowym uwalnianiu, jednak ze skłonnością do wcześniejszego osiągnięcia maksymalnych stężeń. Indywidualne wahania parametrów wchłaniania są dla produktu leczniczego Madopar tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej mniejsze, gdy jest on przyjmowany w postaci zawiesiny.

#### *Postać o przedłużonym uwalnianiu*

Produkt leczniczy Madopar HBS ma inne właściwości farmakokinetyczne niż kapsułki i tabletki o standardowym uwalnianiu oraz tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej. Substancje czynne są powoli uwalniane w żołądku. Maksymalne stężenia lewodopy w osoczu uzyskuje się po około 3 godzinach od przyjęcia leku i są one mniejsze o 20-30% niż w przypadku postaci o standardowym uwalnianiu. Czas, w którym stężenie leku w surowicy jest wyższe lub równe połowie wartości maksymalnego stężenia („*half-value duration*”), określony na podstawie krzywej stężeń jest dłuższy niż w przypadku postaci leku o standardowym uwalnianiu, co świadczy o wyraźnych właściwościach kontrolowanego uwalniania. Spożywany pokarm nie ma wpływu na dostępność biologiczną kapsułek Madopar HBS, wynoszącą około 50-70% dostępności biologicznej zwykłych kapsułek i tabletek. Jeżeli produkt leczniczy Madopar HBS przyjmowany jest po posiłkach, pokarm również nie wpływa na maksymalne stężenie lewodopy w osoczu, które jednak występuje później (5 godzin po posiłku).

### Dystrybucja

Lewodopa przenika przez błonę śluzową żołądka i barierę krew-mózg w mechanizmie nasycającego transportu. Nie wiąże się ona z białkami osocza, a jej objętość dystrybucji wynosi 57 litrów. Wartość AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi 12% wartości AUC w osoczu.

W przeciwieństwie do lewodopy benzerazyd w dawkach terapeutycznych nie przenika przez barierę krew-mózg. Gromadzi się on przede wszystkim w nerkach, płucach, jelicie cienkim i wątrobie.

### Metabolizm

Istnieją dwa główne szlaki metabolizmu lewodopy: dekarboksylacja i O-metylacja. Ponadto istnieją dwa szlaki poboczne: transaminacja i utlenianie.

Decarboksylacja lewodopy do dopaminy odbywa się za pośrednictwem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych, która poza wątrobą jest obecna w dużej ilości w jelitach, nerkach i sercu (patrz punkt Specjalne wskazówki dotyczące dawkowania). Głównymi produktami rozpadu na tej drodze są kwas

homowanilinowy i kwas dihydroksyfenylooctowy. Katecholo-O-metylotransferaza (COMT) metyluje lewodopę do 3-O-metylodopy. Ten główny metabolit w osoczu, którego okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 15 godzin, kumuluje się u pacjentów otrzymujących dawki terapeutyczne produktu leczniczego Madopar.

Jednoczesne podawanie lewodopy i benzerazydu zmniejsza dekarboksylację obwodową lewodopy. Objawia się to zwiększonym stężeniem lewodopy i 3-O-metylodopy w osoczu oraz mniejszym stężeniem katecholamin (dopamina, noradrenalina) i kwasów fenylokarboksylowych (kwas homowanilinowy, kwas dihydroksyfenylooctowy) w osoczu.

Benzerazyd jest hydroksylowany w błonie śluzowej jelit i w wątrobie do trihydroksybenzylodrazyny. Metabolit ten jest silnym inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych.

#### Eliminacja

Podczas obwodowego hamowania dekarboksylacji lewodopy okres półtrwania w fazie eliminacji lewodopy wynosi około 1,5 godziny. U pacjentów z chorobą Parkinsona w podeszłym wieku (65–78 lat) okres półtrwania w fazie eliminacji jest nieco dłuższy (o około 25%), patrz punkt 5.2 Farmakokinetyka u szczególnych grup pacjentów. Klirens lewodopy z osocza wynosi około 430 ml/min.

Benzerazyd jest również niemal całkowicie wydalany w postaci metabolitów. Metabolity są wydalone przede wszystkim z moczem (64%) i w mniejszej części z kałem (24%).

#### **Farmakokinetyka u szczególnych grup pacjentów**

Nie są dostępne informacje na temat farmakokinetyki lewodopy u pacjentów z mocznicą i z niewydolnością wątroby.

##### *Wpływ wieku na farmakokinetykę lewodopy*

U pacjentów z chorobą Parkinsona w podeszłym wieku (65–78 lat) zarówno okres półtrwania w fazie eliminacji, jak i wartość AUC lewodopy są o około 25% większe niż u pacjentów młodszych (w wieku 34–64 lat). Statystycznie istotny wpływ wieku nie ma znaczenia klinicznego i ma niewielkie znaczenie przy doborze schematu dawkowania, niezależnie od wskazań.

Madopar jest przeciwwskazany u pacjentów w wieku poniżej 25 lat (patrz punkt 4.3).

##### *Niewydolność nerek*

Nie są dostępne informacje na temat farmakokinetyki lewodopy u pacjentów z niewydolnością nerek.

Zarówno lewodopa, jak i benzerazyd są w znacznym stopniu metabolizowane i mniej niż 10% lewodopy jest wydalane w postaci niezmienionej przez nerki. Dlatego uważa się, że nie jest konieczne zmniejszenie dawek w przypadku łagodnej lub umiarkowanej niewydolności nerek (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy Madopar jest dobrze tolerowany przez pacjentów z mocznicą poddawanych hemodializie.

##### *Niewydolność wątroby*

Nie są dostępne informacje na temat farmakokinetyki lewodopy u pacjentów z niewydolnością wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### *Rakotwórczość*

Nie prowadzono badań pozwalających ocenić potencjalne działanie rakotwórcze produktu leczniczego Madopar.

#### *Toksyczny wpływ na płodność*



Nie przeprowadzono badań płodności u zwierząt, które pozwoliłyby ocenić wpływ produktu leczniczego Madopar na płodność.

#### *Mutagenność*

Nie zaobserwowano mutagenności produktu leczniczego Madopar, ani jego składników (lewodopy i benzerazydu) w teście Ames. Nie ma żadnych dodatkowych danych na ten temat.

#### *Toksyczność reprodukcyjna*

Badania teratogenności nie wykazały działań teratogennych ani wpływu leku na rozwój szkieletu u myszy (400 mg/kg mc.), szczurów (600 mg/kg mc.; 250 mg/kg mc.) ani królików (120 mg/kg mc.; 150 mg/kg mc.).

Po dawkach toksycznych dla samic obserwowano zwiększenie częstości zgonów wewnątrzmacicznych (u królików) i (lub) zmniejszenie masy płodów (u szczurów).

#### *Inne*

Ogólne badania toksykologiczne u szczurów wykazały możliwość powodowania zaburzeń rozwoju układu kostnego.

Nie są dostępne żadne inne istotne dane z badań na zwierzętach.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, kapsułki

substancje pomocnicze: mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, talk, powidon K90, magnezu stearynian  
skład kapsułki żelatynowej: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172), indygotyna (E132)

#### Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, kapsułki

substancje pomocnicze: celuloza mikrokrystaliczna, talk, powidon K90, magnezu stearynian  
skład kapsułki żelatynowej: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), indygotyna (E132)

#### Madopar, 200 mg + 50 mg, kapsułki

substancje pomocnicze: celuloza mikrokrystaliczna, talk, powidon K90, magnezu stearynian  
skład kapsułki żelatynowej: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), indygotyna (E132)

#### Madopar HBS, 100 mg + 25 mg, kapsułki

substancje pomocnicze: hypromeloza, olej roślinny uwodorniony, wapnia wodorofosforan, mannitol, powidon, talk, magnezu stearynian  
skład kapsułki żelatynowej: żelatyna, żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171), indygotyna (E132)

#### Madopar 250 mg, 200 mg + 50 mg, tabletki

substancje pomocnicze: mannitol, wapnia wodorofosforan bezwodny, celuloza mikrokrystaliczna, skrobia kukurydziana preżelowana, krospowidon, etyloceluloza, żelaza tlenek czerwony (E172), krzemionka koloidalna bezwodna, sodu dokuzynian, magnezu stearynian

#### Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

substancje pomocnicze: kwas cytrynowy bezwodny, skrobia kukurydziana żelowana, celuloza mikrokrystaliczna, magnezu stearynian

Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej  
substancje pomocnicze: kwas cytrynowy bezwodny, skrobia kukurydziana żelowana, celuloza mikrokrystaliczna, magnezu stearynian

## 6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

## 6.3 Okres ważności

Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, kapsułki - 3 lata  
Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, kapsułki - 3 lata  
Madopar, 200 mg + 50 mg, kapsułki - 3 lata  
Madopar HBS, 100 mg + 25 mg, kapsułki - 3 lata  
Madopar 250 mg, 200 mg + 50 mg, tabletki - 4 lata  
Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej - 3 lata  
Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej - 3 lata

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy Madopar HBS należy przechowywać w temperaturze do 30°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.  
Produkt leczniczy Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej oraz produkt leczniczy Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.  
Produkt leczniczy Madopar 250 mg, 200 mg + 50 mg tabletki przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.  
Produkt leczniczy Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, kapsułki; Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, kapsułki; Madopar, 200 mg + 50 mg, kapsułki: Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

### Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, kapsułki

1 butelka po 100 kapsulek; butelka ze szkła oranżowego z zakrętką ze środkiem suszącym, w tekturowym pudełku.

### Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, kapsułki

1 butelka po 100 kapsulek; butelka ze szkła oranżowego z zakrętką ze środkiem suszącym, w tekturowym pudełku.

### Madopar, 200 mg + 50 mg, kapsułki

1 butelka po 100 kapsulek; butelka ze szkła oranżowego z zakrętką ze środkiem suszącym, w tekturowym pudełku.

### Madopar HBS, 100 mg + 25 mg, kapsułki

1 butelka po 100 kapsulek; butelka ze szkła oranżowego z zakrętką ze środkiem suszącym, w tekturowym pudełku lub 1 butelka po 30 kapsulek; butelka ze szkła oranżowego z nakrętką ze środkiem suszącym w tekturowym pudełku.

### Madopar 250 mg, 200 mg + 50 mg, tabletki

1 butelka po 100 tabletek; butelka ze szkła oranżowego z zakrętką ze środkiem suszącym, w tekturowym pudełku.

### Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

1 butelka po 100 tabletek; butelka ze szkła oranżowego z zakrętką ze środkiem suszącym, w tekturowym pudełku.

Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

1 butelka po 100 tabletek; butelka ze szkła oranżowego z zakrętką ze środkiem suszącym, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych wymagań.

Należy zminimalizować uwalnianie środków farmaceutycznych do środowiska. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji i należy unikać wyrzucania ich do domowych pojemników na odpadki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Roche Polska Sp. z o.o.; ul. Domaniewska 28, 02-672 Warszawa

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, kapsułki - pozwolenie nr R/0949

Madopar 125 mg, kapsułki 100 mg + 25 mg, kapsułki - pozwolenie nr R/0950

Madopar, 200 mg + 50 mg, kapsułki - pozwolenie nr R/0952

Madopar HBS, 100 mg + 25 mg, kapsułki - pozwolenie nr R/3775

Madopar 250 mg, 200 mg + 50 mg, tabletki - pozwolenie nr R/0951

Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej - pozwolenie nr 7486

Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej - pozwolenie nr 7487

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, kapsułki:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 marca 1989 r.,

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 czerwca 2009 r.

Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, kapsułki:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 lipca 1981 r.,

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 czerwca 2009 r.

Madopar, 200 mg + 50 mg, kapsułki:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 lipca 1981 r.,

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 czerwca 2009 r.

Madopar HBS, 100 mg + 25 mg, kapsułki:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 grudnia 1995 r.,

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 lutego 2011 r.

Madopar 250 mg, 200 mg + 50 mg, tabletki:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 października 1988 r.,  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 czerwca 2009 r.

Madopar 62,5 mg, 50 mg + 12,5 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej:  
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 stycznia 1998 r.,  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 marca 2013 r.

Madopar 125 mg, 100 mg + 25 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej:  
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 stycznia 1998 r.,  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 marca 2013 r.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**