

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Madopar 125 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Madopar je kombinacija levodope i benzerazida (inhibitora dekarboksilaze) u omjeru 4:1. Jedna tableta sadrži 100 mg levodope i 25 mg benzerazida u obliku benzerazidklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Cilindrične, bikonveksne, blijedo crvene, blago pjegave tablete s križnim razdjelnim urezom na obje strane.

Tableta se može razdijeliti na četiri jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Madopar je indiciran za liječenje Parkinsonove bolesti.

Madopar je također indiciran za simptomatsko liječenje sindroma nemirnih nogu uključujući:

- idiopatski sindrom nemirnih nogu
- sindrom nemirnih nogu zbog zatajenja bubrega koje zahtijeva dijalizu.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### ***Parkinsonova bolest***

Madopar je potrebno uzeti 30 minuta prije ili 1 sat nakon obroka kako bi se izbjegao kompetitivni učinak bjelančevina iz hrane na apsorpciju levodope (vidjeti dio 4.5.) te omogućio brži nastup djelovanja. Gastrointestinalne nuspojave, koje se mogu pojaviti u početnim fazama liječenja, uvelike se mogu kontrolirati uzimanjem ovog lijeka s niskoproteinskim međuobrokom (npr. keksima), tekućinom ili polaganim povećavanjem doze.

Preporučuje se liječenje započeti postupno, a radi postizanja optimalnog učinka dozu je potrebno titrirati i individualno određivati. Stoga, sljedeće upute za doziranje se smatraju smjernicama.

##### ***Inicijalna terapija***

U ranim stadijima Parkinsonove bolesti preporučuje se započeti liječenje jednom polovicom Madopar tablete tri ili četiri puta dnevno. Čim se potvrdi da bolesnik podnosi inicijalnu dozu, potrebno je polako povećavati dozu u skladu s njegovom reakcijom.

Optimalan se učinak općenito postiže dnevnom dozom lijeka Madopar koja odgovara količini 300-800 mg levodope + 75-200 mg benzerazida, podijeljenoj u najmanje 3 doze. Za postizanje optimalnog učinka može biti potrebno 4-6 tjedana. Ako se pokaže potrebnim, daljnje povećavanje ukupne dnevne doze preporučuje se provoditi mjesečno.

### *Terapija održavanja*

Prosječna doza održavanja je jedna Madopar tableta 3-6 puta dnevno. Radi postizanja optimalnog učinka broj pojedinačnih doza (najmanje 3) i njihova raspodjela tijekom dana moraju se titrirati.

### ***Sindrom nemirnih nogu***

Maksimalna dnevna doza lijeka Madopar ne smije prelaziti 500 mg.

### *Idiopatski sindrom nemirnih nogu*

Dozu lijeka je potrebno uzeti 1 sat prije odlaska u krevet. Radi izbjegavanja gastrointestinalnih nuspojava, lijek se može uzimati s niskoproteinskim međuobrokom.

### *Bolesnici koji imaju poteškoća usnuti*

Preporučuje se da se bolesnici sa sindromom nemirnih nogu koji imaju poteškoća usnuti liječe standardnim oblikom lijeka Madopar, kao što su tablete. Preporučena početna doza je 62,5-125 mg lijeka Madopar. Ako simptomi ustraju, ukupna se doza može povećati na 250 mg lijeka Madopar.

### *Bolesnici koji imaju poteškoća usnuti i poremećaj noćnog sna te dodatne smetnje tijekom dana*

Preporučuje se da se ovi bolesnici liječe dodatnom dozom od 125 mg lijeka Madopar, pri čemu ukupna doza tijekom 24 sata ne smije biti veća od 500 mg lijeka Madopar.

### *Sindrom nemirnih nogu zbog zatajenja bubrega koje zahtijeva dijalizu*

Preporučuje se da se bolesnici sa sindromom nemirnih nogu tijekom dijalize liječe dozom od 125 mg lijeka Madopar, 30 minuta prije dijalize.

### Posebne upute za doziranje

#### *Parkinsonova bolest*

U svih bolesnika potrebno je pažljivo titrirati dozu. Bolesnici koji primaju druge antiparkinsonike mogu uzimati Madopar. Međutim, kako se liječenje ovim lijekom nastavlja i terapijski učinak postaje vidljiv, možda će biti potrebno drugim lijekovima smanjiti dozu ili postupno prekinuti njihovu primjenu.

#### *Sindrom nemirnih nogu*

Kako bi se izbjeglo pogoršanje simptoma (npr. rana pojava simptoma sindroma nemirnih nogu tijekom dana i pojava simptoma u drugim dijelovima tijela), dnevna doza lijeka Madopar ne smije prelaziti maksimalnu preporučenu dozu.

U slučaju pogoršanja važno je ne prekoračiti maksimalnu dnevnu dozu.

U slučaju pogoršanja ili povratka simptoma potrebno je uzeti u obzir promjenu terapije koja uključuje smanjenje doze levodope ili postupan prekid primjene levodope i zamjenu drugim lijekom.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu dostupni podaci o farmakokinetici levodope u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Levodopa i benzerazid u velikoj se mjeri metaboliziraju, pa se manje od 10% levodope eliminira nepromijenjeno putem bubrega. Stoga se smatra da u slučaju blagog ili umjerenog oštećenja funkcije bubrega nije potrebno smanjenje doze.

Primjena lijeka Madopar je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3.).

Bolesnici na hemodijalizi dobro podnose Madopar.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu dostupni podaci o farmakokinetici levodope u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Primjena lijeka Madopar je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre jer sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.3.).

#### *Stariji bolesnici*

Nije potrebno prilagođavati dozu samo na temelju dobi.

Ukupna dnevna doza i interval između pojedinih doza kod svakog se bolesnika moraju pažljivo titrirati.

#### *Pedijatrijska populacija*

Primjena lijeka Madopar je kontraindicirana u djece i osoba mlađih od 25 godina (vidjeti dio 4.3.). Prije početka primjene ovog lijeka, razvoj kostura mora biti dovršen.

#### Način primjene

Kroz usta.

Madopar tablete mogu se razlomiti radi lakšeg gutanja.

### **4.3. Kontraindikacije**

Madopar je kontraindiciran:

- u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika koji se liječe neselektivnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAO) (ili kombinacijom selektivnih inhibitora MAO-A i MAO-B). Između prekida primjene inhibitora MAO i početka liječenja lijekom Madopar mora proći barem 2 tjedna (vidjeti dio 4.5.)
- u bolesnika s dekompenziranim endokrinim poremećajima (npr. feokromocitomom, hipertireozom, Cushingovim sindromom)
- u bolesnika s teškom bubrežnom (izuzev dijaliziranih bolesnika sa sindromom nemirnih nogu) ili jetrenom insuficijencijom
- u bolesnika sa srčanim poremećajima (npr. teškim srčanim aritmijama i zatajenjem srca)
- u bolesnika s psihičkim oboljenjima s psihotičnom komponentom
- u bolesnika s glaukomom zatvorenog kuta
- u bolesnika mlađih od 25 godina (vidjeti dio 4.2.)
- u trudnica i žena u generativnoj dobi koje ne koriste odgovarajuću kontracepciju (vidjeti dio 4.4. i 4.6.)
- tijekom dojenja (vidjeti dio 4.6.).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Kod određenih bolesnika mogu se pojaviti reakcije preosjetljivosti.

Bolesnicima s glaukomom otvorenog kuta preporučuje se redovito mjerenje očnog tlaka, jer levodopa može povisiti očni tlak.

Potreban je oprez kada se Madopar primjenjuje u bolesnika s postojećim poremećajima koronarnih arterija, srčanim aritmijama ili zatajenjem srca (vidjeti dio 4.3.). Srčanu funkciju potrebno je pažljivo nadzirati u razdoblju kada se započinje liječenje, a zatim i redovito tijekom liječenja.

Bolesnike je potrebno pažljivo promatrati zbog pojave mogućih psihijatrijskih nuspojava (vidjeti dio 4.8.).

Depresija može biti dio kliničke slike bolesnika s Parkinsonovom bolesti, odnosno sindromom nemirnih nogu, ali može se također pojaviti u bolesnika liječenih lijekom Madopar. Sve bolesnike potrebno je pažljivo nadzirati zbog mogućih psiholoških promjena i depresije, koja može i ne mora biti praćena suicidalnim mislima.

Madopar može izazvati sindrom poremećene regulacije dopamina, što može dovesti do prekomjerne uporabe ovog lijeka. Mala podskupina bolesnika s Parkinsonovom bolesti ima kognitivne i bihevioralne smetnje koje se mogu izravno pripisati uzimanju sve većih količina lijeka, a nisu u skladu s preporukama liječnika i daleko premašuju doze potrebne za liječenje motoričkih smetnji.

Levodopa se povezuje sa somnolencijom i epizodama iznenadnog sna. Vrlo rijetko su prijavljene pojave iznenadnog sna tijekom dnevnih aktivnosti koji u nekim slučajevima nastupa nesvjesno ili bez znakova upozorenja (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnike je potrebno informirati o tome i savjetovati im oprez pri upravljanju vozilima i strojevima tijekom terapije levodopom. Bolesnici kod kojih se već pojavila somnolencija i/ili epizode iznenadnog sna moraju se suzdržavati od upravljanja vozilima ili strojevima (vidjeti dio 4.7.). Dodatno se može razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije lijekom Madopar.

Primjena lijeka Madopar ne smije se naglo prekinuti. Nagli prekid uzimanja lijeka mogao bi uzrokovati stanje slično malignom neuroleptičnom sindromu (hiperpireksiju, ukočenost mišića, moguće psihičke promjene i povišene razine kreatinin fosfokinaze u serumu; dodatni znakovi u teških slučajeva mogu uključivati mioglobinuriju, rabdomiolizu i akutno zatajenje bubrega), koje može biti opasno po život. Ako se pojavi kombinacija takvih simptoma i znakova, bolesnika je potrebno staviti pod liječnički nadzor odnosno, ako je nužno, hospitalizirati te primijeniti brzo i odgovarajuće simptomatsko liječenje. Liječenje ovim lijekom može se nastaviti nakon odgovarajuće procjene.

#### *Žene u generativnoj dobi*

Preporučuje se prije početka liječenja provesti test na trudnoću, a tijekom liječenja ovim lijekom žene u generativnoj dobi moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju (vidjeti dio 4.3. i 4.6.).

#### *Maligni melanom*

Epidemiološka ispitivanja pokazala su da bolesnici s Parkinsonovom bolesti imaju veći rizik od razvoja melanoma nego opća populacija (približno 2-6 puta veći). Nije jasno je li taj povećan rizik posljedica same bolesti ili drugih faktora poput primjene levodope za liječenje Parkinsonove bolesti. Stoga se zdravstvenim djelatnicima savjetuje da bolesnike redovito upućuju na dermatološke preglede radi otkrivanja melanoma kada se Madopar primjenjuje za bilo koju indikaciju.

#### *Poremećaji kontrole nagona*

Bolesnike je potrebno redovito nadzirati zbog mogućeg razvoja poremećaja kontrole nagona. Bolesnike i skrbnike je potrebno upozoriti da se u bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičkim lijekovima koji sadrže levodopu, mogu pojaviti simptomi poremećaja kontrole nagona koji uključuju patološko kockanje, povećan libido i hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje (vidjeti dio 4.8.). Ako se razviju takvi simptomi, preporučuje se ponovno procijeniti liječenje.

#### *Laboratorijske pretrage*

Prijavljeno je da Madopar uzrokuje smanjenje broja krvnih stanica (npr. hemolitičku anemiju, trombocitopeniju i leukopeniju) (vidjeti dio 4.8.). U nekoliko su slučajeva prijavljene agranulocitoza i pancitopenija za koje se povezanost s lijekom Madopar nije mogla potvrditi, ali ni u potpunosti isključiti.

Tijekom liječenja potrebno je periodički kontrolirati jetrenu, bubrežnu i kardiovaskularnu funkciju te krvnu sliku.

U bolesnika sa šećernom bolesti potrebno je često kontrolirati glukozu u krvi te prema tome prilagoditi dozu antidijabetika.

#### *Upozorenja povezana s interakcijama*

Pri općoj anesteziji halotanom, primjenu lijeka Madopar potrebno je prekinuti 12-48 sati prije kirurške intervencije (vidjeti dio 4.5.).

Preporučuje se pažljivo nadzirati bolesnike koji imaju faktore rizika za razvoj ortostatske hipotenzije (npr. starija dob, istodobna primjena antihipertenziva ili drugih lijekova koji mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju) ili istu u anamnezi, osobito na početku liječenja i pri povećanju doze.

Potreban je oprez prilikom istodobne primjene lijeka Madopar i antipsihotika koji blokiraju dopaminske receptore, a bolesnike se mora pažljivo nadzirati zbog mogućeg gubitka antiparkinsoničkih učinaka i pogoršanja simptoma Parkinsonove bolesti (vidjeti dio 4.5.).

Istodobna primjena lijeka Madopar i simpatomimetika se ne preporučuje. Pokaže li se istodobna primjena potrebnom, mora se pažljivo nadzirati kardiovaskularni sustav, a možda će biti potrebno i smanjiti dozu simpatomimetika (vidjeti dio 4.5.).

Istodobna primjena lijeka Madopar dopuštena je s antikolinergicima, amantadinom, selegilinom, bromokriptinom i agonistima dopamina, iako se na taj način mogu pojačati i pozitivni i negativni učinci liječenja (vidjeti dio 4.5.).

Potreban je oprez prilikom započinjanja pomoćnog liječenja inhibitorom COMT.

Primjena antikolinergika ne smije se naglo prekinuti prije početka liječenja lijekom Madopar.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

##### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Farmakokinetičke interakcije

Istodobna primjena antikolinergičkog lijeka triheksifenidila i lijeka Madopar smanjuje brzinu, ali ne i opseg apsorpcije levodope.

Željezov sulfat smanjuje  $C_{max}$  (maksimalnu koncentraciju u plazmi) i PIK (površinu ispod krivulje) levodope za 30-50%. Farmakokinetičke promjene primijećene tijekom istodobne primjene sa željezovim sulfatom klinički su značajne kod nekih bolesnika.

Metoklopramid povećava brzinu apsorpcije levodope.

Postoje dokazi da domperidon može povećati bioraspoloživost levodope, moguće kao rezultat povećanja crijevne apsorpcije levodope i/ili stimulacije gastričnog pražnjenja.

### Farmakodinamičke interakcije

Istodobna primjena lijeka Madopar i neselektivnih inhibitora monoamino oksidaze (MAO) (ili kombinacije selektivnih inhibitora MAO-A i MAO-B) kontraindicirana je jer može dovesti do hipertenzivne krize (vidjeti dio 4.3.). Ako se Madopar primjenjuje kod bolesnika koji su primali ireverzibilne neselektivne inhibitore MAO, između prekida primjene inhibitora MAO i početka liječenja lijekom Madopar mora proći barem 2 tjedna.

Bolesnicima koji se liječe lijekom Madopar mogu se propisati selektivni inhibitori MAO-B (selegilin i razagilin) ili selektivni inhibitori MAO-A (moklobemid), ali se preporučuje ponovna individualna prilagodba doze levodope radi postizanja odgovarajuće učinkovitosti i podnošljivosti za pojedinog bolesnika. Kombinacija selektivnih inhibitora MAO-A i MAO-B ekvivalentna je neselektivnoj inhibiciji MAO.

Primjena antipsihotika koji blokiraju dopaminske receptore (osobito antagonista D2-receptora), može antagonizirati pozitivne učinke lijeka Madopar. Stoga je potreban oprez i nadzor bolesnika prilikom istodobne primjene (vidjeti dio 4.4.).

Prilikom uvođenja lijeka Madopar u terapiju bolesnika koji su već primali antihipertenzive, zabilježena je simptomatska ortostatska hipotenzija. Potrebno je ovaj lijek uvoditi uz oprez kod

bolesnika koji primaju antihipertenzive te kontrolirati krvni tlak kako bi se omogućila eventualna prilagodba doze, ako to bude potrebno.

Ako se Madopar primjenjuje istodobno sa simpatomimeticima (poput epinefrina, norepinefrina, izoproterenola ili amfetamina, koji stimuliraju simpatički živčani sustav), može pojačati učinke tih lijekova, stoga se njihova kombinacija ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.).

Istodobnom primjenom lijeka Madopar s antikolinergicima, amantadinom, selegilinom, bromokriptinom i agonistima dopamina, mogu se pojačati i pozitivni i negativni učinci liječenja. Možda će biti potrebno smanjiti dozu lijeka Madopar ili drugog lijeka (vidjeti dio 4.4.).

Prilikom započinjanja pomoćnog liječenja inhibitorom COMT, možda će biti potrebno smanjiti dozu lijeka Madopar (vidjeti dio 4.4.).

Potrebno je određeno vrijeme da levodopa počne djelovati. Stoga se primjena antikolinergika ne smije naglo prekinuti prije početka liječenja lijekom Madopar (vidjeti dio 4.4.).

Neuroleptici, opiodi i antihipertenzivi koji sadrže rezerpin inhibiraju djelovanje lijeka Madopar.

U slučaju potrebe za općom anestezijom, redovitu terapiju lijekom Madopar potrebno je nastaviti što je moguće dulje prije kirurškog zahvata, osim u slučaju primjene anestetika halotana.

Pri općoj anesteziji halotanom, primjenu lijeka Madopar potrebno je prekinuti 12-48 sati prije kirurške intervencije jer se u tih bolesnika mogu pojaviti fluktuacije krvnog tlaka i/ili aritmije (vidjeti dio 4.4.). Terapija se može nastaviti nakon operacije, a doza se postupno povećava do razine koja se primjenjivala prije operacije.

#### Interakcije s laboratorijskim pretragama

Levodopa može utjecati na rezultate laboratorijskih ispitivanja na katekolamine, kreatinin, mokraćnu kiselinu i glukozu. Rezultati ispitivanja urina mogu biti lažno pozitivni na ketone.

Kod bolesnika liječenih ovim lijekom, Coombsov test može dati lažno pozitivan rezultat.

#### Interakcije s hranom

Primijećeno je smanjenje učinka kada se lijek Madopar uzima zajedno s obrokom bogatim proteinima.

Levodopa je velika neutralna aminokiselina (engl. *large neutral amino acid*, LNAA), koja se s velikim neutralnim aminokiselinama iz prehranbenih bjelanjčevina natječe za prijenos kroz sluznicu gornjeg dijela tankog crijeva i krvno-moždanu barijeru.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti.

### Žene u generativnoj dobi

Preporučuje se prije početka liječenja provesti test na trudnoću.

Tijekom liječenja lijekom Madopar, žene u generativnoj dobi moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju.

### Trudnoća

Madopar je kontraindiciran tijekom trudnoće i u žena u generativnoj dobi koje ne koriste odgovarajuću kontracepciju (vidjeti dio 4.3. i 4.4.). U slučaju trudnoće, mora se odmah prekinuti liječenje lijekom Madopar (u skladu s preporukom liječnika koji je propisao lijek).

### Dojenje

Sigurnost primjene lijeka Madopar tijekom dojenja nije ustanovljena. Nije poznato izlučuje li se benzerazid u majčino mlijeko.

Madopar je kontraindiciran tijekom dojenja jer se ne može isključiti pojava malformacija kostura u dojenčadi (vidjeti dio 4.3.).

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Madopar značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnike kod kojih su se tijekom uzimanja lijeka Madopar javile somnolencija i/ili epizode iznenadnog sna potrebno je savjetovati da se suzdrže od upravljanja vozilima i da se ne bave aktivnostima (npr. radom sa strojevima) kojima bi, zbog smanjene pozornosti, mogli sebe ili druge izložiti povećanom riziku od ozbiljnih ozljeda ili smrti. Bolesnici se moraju suzdržavati od navedenih aktivnosti sve dok se ponavljajuće epizode ili somnolencija ne povuku (vidjeti dio 4.4.).

#### 4.8. Nuspojave

##### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s primjenom levodope i benzerazida navedene su prema klasifikaciji organskog sustava i učestalosti.

Kategorije učestalosti su kako slijedi:

vrlo često:  $\geq 1/10$ ; često:  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ; manje često:  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ; rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ; vrlo rijetko:  $< 1/10\ 000$ ; nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka.

|  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b> |                                      |
| nepoznata učestalost                     | hemolitička anemija                  |
|  | leukopenija                          |
|  | trombocitopenija                     |
| <b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> |                                      |
| nepoznata učestalost                     | smanjen tek                          |
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b>         |                                      |
| nepoznata učestalost                     | sindrom dopaminske disregulacije     |
|  | konfuzija                            |
|  | depresija                            |
|  | agitacija*                           |
|  | anksioznost*                         |
|  | nesanica*                            |
|  | halucinacije*                        |
|  | deluzije*                            |
|  | dezorijentacija*                     |
|  | patološko kockanje                   |
|  | pojačan libido                       |
|  | hiperseksualnost                     |
|  | kompulzivno kupovanje                |
| prejedanje                               |                                      |
| simptom poremećaja prehrane              |                                      |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>       |                                      |
| nepoznata učestalost                     | ageuzija                             |
|  | disgeuzija                           |
|  | diskinezija (koreiformna i atetozna) |
|  | fluktuacije u terapijskom odgovoru   |
|  | fenomen smrzavanja                   |
|  | pogoršanje pri kraju doze            |
|  | fenomen prekidača ('on-off' fenomen) |
|  | sindrom nemirnih nogu                |
|  | somnolencija                         |
|  | nastup iznenadnog sna                |
| <b>Srčani poremećaji</b>                 |                                      |

|   |  |
|---|--|
| nepoznata učestalost                          | aritmija                                 |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>                   |  |
| nepoznata učestalost                          | ortostatska hipotenzija                  |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>           |  |
| nepoznata učestalost                          | mučnina                                  |
|   | povraćanje                               |
|   | proljev                                  |
|   | promjena boje sline                      |
|   | promjena boje jezika                     |
|   | promjena boje zuba                       |
|   | promjena boje sluznice usne šupljine     |
| <b>Poremećaji jetre i žuči</b>                |  |
| nepoznata učestalost                          | povišene razine transaminaza             |
|   | povišene razine alkalne fosfataze        |
|   | povišene razine gama-glutamiltransferaze |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>      |  |
| nepoznata učestalost                          | svrbež                                   |
|   | osip                                     |
| <b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b> |  |
| nepoznata učestalost                          | povišene razine ureje u krvi             |
|   | kromaturija                              |

\*Ti se događaji osobito mogu javljati u starijih bolesnika te bolesnika koji takve poremećaje već imaju u anamnezi.

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Poremećaji kontrole nagona:*

U bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičkim lijekovima koji sadrže levodopu, mogu se javiti poremećaji kontrole nagona kao što su patološko kockanje, pojačan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje (vidjeti dio 4.4.).

##### *Poremećaji živčanog sustava:*

U kasnijim fazama liječenja može se pojaviti diskinezija (npr. koreiformna ili atetozna) koja obično nestaje ili postaje podnošljiva smanjenjem doze lijeka. U slučaju dugotrajnog liječenja mogu se javiti i fluktuacije u terapijskom odgovoru. One uključuju epizode motornog bloka, pogoršanje pri kraju doze i fenomen prekidača ("on-off" fenomen). Ove pojave se u pravilu smanjuju ili postaju podnošljive prilagodbom doze ili učestalijom primjenom manjih doza. Kako bi se postigao jači terapijski učinak, dozu se kasnije može pokušati ponovno povećati.

Upotreba lijeka Madopar povezana je sa somnolencijom, a iznimno rijetko povezuje se i s pojačanom pospanošću tijekom dana i epizodama iznenadnog sna (vidjeti dio 4.4. i 4.7.).

Kod liječenja sindroma nemirnih nogu, pogoršanje simptoma (pojava večernjih/noćnih simptoma u rano poslijepodne, odnosno navečer prije uzimanja sljedeće noćne doze) najčešća je nuspojava dugotrajnog dopaminergičkog liječenja.

##### *Poremećaji krvožilnog sustava:*

Ortostatski poremećaji obično se ublažavaju smanjenjem doze lijeka Madopar.

##### *Poremećaji probavnog sustava:*

Probavne nuspojave, koje se mogu javiti u početnim stadijima liječenja, uvelike se mogu kontrolirati uzimanjem lijeka Madopar zajedno s niskoproteinskim međuobrokom i tekućinom, ili polaganim povećavanjem doze.

##### *Pretrage:*

Boja urina može se promijeniti, a obično poprima crvenkastu nijansu koja stajanjem potamni. Druge tjelesne tekućine ili tkiva također mogu promijeniti boju, uključujući slinu, jezik, zube ili sluznicu usne šupljine.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu



Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

#### **4.9. Predoziranje**

##### Simptomi i znakovi

Simptomi i znakovi predoziranja kvalitativno su slični nuspojavama lijeka Madopar pri primjeni terapijskih doza, ali mogu biti ozbiljniji. Predoziranje može uzrokovati: kardiovaskularne (npr. srčane aritmije), psihičke (npr. zbunjenost i nesanicu) i gastrointestinalne učinke (npr. mučninu i povraćanje) te abnormalne nesvjesne pokrete (vidjeti dio 4.8.).

##### Liječenje

Potrebno je pratiti vitalne znakove i primijeniti mjere podrške sukladno kliničkom stanju bolesnika. Bolesnicima bi posebice moglo biti potrebno simptomatsko liječenje kardiovaskularnih nuspojava (npr. lijekovima protiv aritmije) ili učinaka na središnji živčani sustav (npr. respiratornim stimulansima i neurolepticima).

Uz to, kod oblika s kontroliranim otpuštanjem, odgovarajućom metodom potrebno je spriječiti daljnju apsorpciju.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antiparkinsonici, Dopaminergici; ATK oznaka: N04BA02

##### *Parkinsonova bolest:*

Dopamin, koji djeluje kao moždani neuoprijenosnik, nije prisutan u dovoljnim količinama u bazalnim ganglijima bolesnika s Parkinsonovom bolesti. Levodopa (INN) ili L-DOPA (3,4-dihidroksi L-fenilalanin) je prekursor u biosintezi dopamina te se primjenjuje kao prolijek koji povisuje razinu dopamina jer može prijeći krvno-moždanu barijeru, što sam dopamin ne može. Kada levodopa uđe u središnji živčani sustav (SZS), metabolizira se u dopamin djelovanjem dekarboksilaze aromatskih L-aminokiselina.

Nakon primjene, levodopa se brzo dekarboksilira u dopamin, kako unutar, tako i izvan moždanog tkiva. Kao rezultat toga, primijenjena levodopa većim dijelom nije dostupna bazalnim ganglijima, a periferno proizvedeni dopamin često uzrokuje štetne učinke. Istodobnom primjenom levodope i benzerazida, inhibitora periferne dekarboksilaze, može se inhibirati dekarboksilacija levodope izvan moždanog tkiva.

Madopar je kombinacija levodope i benzerazida u omjeru 4:1 (optimalan omjer tijekom kliničkih ispitivanja i primjene), i jednako je učinkovit kao i visoke doze levodope primijenjene samostalno.

##### *Idiopatski sindrom nemirnih nogu:*

Točan mehanizam djelovanja nije poznat, ali postoji sve više dokaza da dopaminski sustav igra glavnu ulogu u patofiziologiji sindroma nemirnih nogu.

#### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

##### Apsorpcija

Levodopa se uglavnom apsorbira u gornjim dijelovima tankog crijeva, gdje je apsorpcija neovisna o mjestu. Najviše koncentracije levodope u plazmi postižu se otprilike sat vremena nakon uzimanja lijeka Madopar.

Maksimalna koncentracija levodope u plazmi ( $c_{max}$ ) i opseg apsorbirane levodope (PIK) povećavaju se proporcionalno s dozom (50–200 mg levodope).

Unos hrane smanjuje brzinu i opseg apsorpcije levodope. Ako se Madopar primjenjuje nakon standardnog obroka, vršna koncentracija levodope u plazmi niža je za 30% i postiže se kasnije, dok opseg apsorpcije manji je za 15%.

### Distribucija

Levodopa prolazi kroz sluznicu gornjeg dijela tankog crijeva i krvno-moždanu barijeru pomoću saturabilnog transportnog sustava. Ne veže se na proteine plazme, a volumen distribucije iznosi 57 litara. PIK levodope u cerebrospinalnoj tekućini iznosi 12% PIK-a u plazmi.

Za razliku od levodope, benzerazid pri terapijskim dozama ne prodire kroz krvno-moždanu barijeru te se distribuira uglavnom u bubrežima, plućima, tankom crijevu i jetri.

### Biotransformacija

Postoje dva glavna (dekarboksilacija i hidroksimetilacija) i dva sporedna (transaminacija i oksidacija) puta metabolizma levodope.

Dekarboksilacijom levodope nastaje dopamin, a odvija se uz pomoć dekarboksilaze aromatskih aminokiselina prisutne u jetri, crijevima, bubrežima i srcu. Krajnji produkti razgradnje dopamina su homovanilična kiselina i dihidroksifenilacetatna kiselina.

Katekol-hidroksi-metiltransferaza metilira levodopu u 3-hidroksi-metildopu. Taj glavni metabolit u plazmi ima poluvrijeme eliminacije od 15 sati i nakuplja se u tijelu bolesnika koji primaju terapijske doze lijeka Madopar.

Smanjena periferna dekarboksilacija levodope, uzrokovana primjenom benzerazida, odražava se u višim razinama levodope i 3-hidroksi-metildope te nižim razinama katekolamina (dopamin, noradrenalin) i fenolkarboksilnih kiselina (homovanilična kiselina, dihidroksifenilacetatna kiselina) u plazmi.

Benzerazid se u crijevnoj mukozi i jetri hidroksilira do trihidroksibenzilhidrazina. Pretpostavlja se da je taj metabolit potentni inhibitor dekarboksilaze aromatskih aminokiselina.

### Eliminacija

U prisutnosti inhibitora periferne dekarboksilaze, poluvrijeme eliminacije levodope iznosi otprilike 1,5 sat. Poluvrijeme eliminacije nešto je dulje (otprilike 25%) u starijih bolesnika (65-78 godina) s Parkinsonovom bolesti (vidjeti niže *Farmakokinetika u posebnim populacijskim skupinama*).

Klirens levodope iz plazme iznosi otprilike 430 ml/min.

Benzerazid se gotovo u potpunosti eliminira u obliku metabolita. Nastali metaboliti se uglavnom izlučuju urinom (64%) i u manjem opsegu fecesom (24%).

### Farmakokinetika u posebnim populacijskim skupinama

Nema farmakokinetičkih podataka za bolesnike s oštećenjem bubrežne i jetrene funkcije.

#### *Utjecaj dobi na farmakokinetička svojstva levodope*

U starijih bolesnika (65-78 godina) s Parkinsonovom bolesti, poluvrijeme eliminacije je dulje, a PIK levodope približno 25% veći negoli u mlađih bolesnika (34-64 godina). Iako statistički značajan, utjecaj dobi klinički je zanemariv i nije od velike važnosti za određivanje režima doziranja u bilo kojoj indikaciji.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti lijeka Madopar.

#### Mutagenost

Nije primijećeno da su levodopa i benzerazid mutageni na Amesovu testu.

Dodatni podaci nisu dostupni.

#### Poremećaj plodnosti

Nisu provedena ispitivanja utjecaja lijeka Madopar na plodnost životinja.

#### Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja teratogenosti nisu pokazala teratogene ili štetne učinke na razvoj kostiju u miševa, štakora i kunića.

Pri dozama koje su toksične za majku, povećala se smrtnost fetusa u kunića te smanjila tjelesna težina fetusa u štakora.

#### Ostalo

Općenita toksikološka ispitivanja na štakorima pokazala su mogućnost poremećaja razvoja kostura.

Nisu dostupni nikakvi drugi relevantni podaci prikupljeni ispitivanjima na životinjama.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

manitol  
kalcijev hidrogenfosfat  
celuloza, mikrokristalična  
kukuruzni škrob, prethodno geliran  
krospovidon  
etilceluloza  
željezov oksid, crveni (E172)  
silicijev dioksid  
natrijev dokuzat  
magnezijev stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

4 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju. Bocu čuvajte čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

100 tableta u smeđoj staklenoj boci sa sredstvom za sušenje.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche d.o.o.  
Ulica grada Vukovara 269a  
10 000 Zagreb

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-771762650

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29. siječnja 1997.  
Datum posljednje obnove: 15. lipnja 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

19. lipnja 2023.