

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Madopar 100 mg + 25 mg capsule rigide  
Madopar 200 mg + 50 mg compresse divisibili  
Madopar 100 mg + 25 mg capsule rigide a rilascio prolungato  
Madopar 100 mg + 25 mg compresse dispersibili

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Madopar 100 mg + 25 mg capsule rigide

Una capsula contiene: levodopa 100 mg, benserazide 25 mg (come benserazide cloridrato 28,5 mg).

### Madopar 200 mg + 50 mg compresse divisibili

Una compressa divisibile contiene: levodopa 200 mg, benserazide 50 mg (come benserazide cloridrato 57 mg).

### Madopar 100 mg + 25 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Una capsula contiene: levodopa 100 mg, benserazide 25 mg (come benserazide cloridrato 28,5 mg).

### Madopar 100 mg + 25 mg compresse dispersibili

Una compressa dispersibile contiene: levodopa 100 mg, benserazide 25 mg (come benserazide cloridrato 28,5 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide, capsule rigide a rilascio prolungato, compresse divisibili e compresse dispersibili per uso orale.

Compresshe divisibili: la linea d'incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Morbo di Parkinson. Parkinsonismo sintomatico (post-encefalitico, arteriosclerotico, tossico), escluso quello di origine medicamentosa.

*Madopar 100 mg + 25 mg compresse dispersibili* è particolarmente adatto a quei pazienti con disfagia (difficoltà a deglutire) o che necessitano di una formulazione con un più rapido inizio d'azione, per esempio pazienti che soffrono di acinesia al mattino presto o al pomeriggio, o che manifestino i fenomeni di "risposta ritardata" o di "deterioramento di fine dose".

*Madopar 100 mg + 25 mg capsule rigide a rilascio prolungato* trova indicazione in tutti quei pazienti che presentino un andamento oscillante nella risposta alla terapia con levodopa, specialmente quando tale andamento risulti legato a variazioni dei livelli plasmatici (ad esempio: "con discinesia al picco della dose" e "deterioramento da fine dose") e per meglio controllare la sintomatologia notturna. Saranno necessari ulteriori studi per determinare se sia vantaggioso l'uso di Madopar a rilascio prolungato anche nella terapia iniziale di pazienti parkinsoniani, che non siano stati trattati in precedenza con levodopa da sola o in associazione con un inibitore della decarbossilasi in una forma di dosaggio convenzionale.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Con Madopar è indispensabile determinare individualmente la posologia giornaliera ottimale e raggiungerla con un aumento graduale delle singole dosi. Le seguenti istruzioni sui dosaggi devono essere quindi considerate delle linee guida di carattere generale.

#### Terapia iniziale

Per quanto detto sopra

100 mg + 25 mg o con 1/2 compressa di Madopar 200 mg + 50 mg una volta al giorno e aumentare poi questa posologia con una capsula o una compressa dispersibile di Madopar 100 mg + 25 mg o 1/2 compressa di Madopar 200 mg + 50 mg ogni 3 giorni fino al raggiungimento della dose individuale efficace.

Nei rari casi in cui sopravvengano effetti collaterali mal tollerati si cesserà di aumentare la posologia o si ridurrà la dose. Alla scomparsa o all'attenuazione degli effetti collaterali si riprenderà l'aumento a ritmo più lento: per esempio si aumenterà di una sola capsula o di una compressa dispersibile di Madopar 100 mg + 25 mg o di 1/2 compressa di Madopar 200 mg + 50 mg per settimana.

Il range di dose efficace è compreso tra 300 mg di levodopa/75 mg di benserazide e 600 mg di levodopa/150 mg di benserazide pro/die, cioè tra 3 e 6 compresse di Madopar 100 mg/25 mg pro/die o 1 e 1/2 -3 compresse di Madopar 200 mg/50 mg pro/die, ripartibili in 3 o più somministrazioni.

Tuttavia, la dose va strettamente adattata alla risposta del singolo paziente.

Nel caso fosse necessario oltrepassare questa dose media, si raccomanda di attendere qualche settimana, perché prima che l'effetto del medicamento si manifesti può trascorrere un periodo abbastanza lungo.

Solo raramente si rende necessario somministrare fino a 800 mg di levodopa/200 mg di benserazide – 1000 mg di levodopa/250 mg di benserazide pro/die (4 - 5 compresse/die di Madopar 200 mg + 50 mg).

#### *Terapia di mantenimento*

La dose media di mantenimento è 1 capsula o 1 compressa dispersibile di Madopar 100 mg/25 mg oppure 1/2 compressa divisibile di Madopar 200 mg/50 mg, da 3 a 6 volte al giorno (o comunque in linea con lo schema posologico individuato come efficace dopo titolazione della dose in base alle esigenze del paziente).

Non appena raggiunta la dose ottimale diviene utile il passaggio da Madopar 100 mg + 25 mg a Madopar 200 mg + 50 mg, per ridurre il numero di capsule o compresse da dover assumere.

Quando cioè detta dose ottimale equivale a 6 (o più) capsule o compresse dispersibili di Madopar 100 mg/25 mg, queste possono essere sostituite con 3 (o più) compresse di Madopar 200 mg/50 mg. Poiché il miglioramento ottenibile con la terapia può subire delle oscillazioni, la ripartizione della dose pro/die in 3 o più somministrazioni va adattata alle esigenze individuali, sia come numero di singole somministrazioni che come loro distribuzione durante la giornata.

#### *Passaggio dalla levodopa a Madopar*

Quando Madopar deve essere somministrato a malati trattati fino a quel momento con sola levodopa, sarà opportuno attenersi al seguente schema:

- diminuire la dose di levodopa progressivamente fino a quando i sintomi parkinsoniani ricompaiono o si accentuano;
- sostituire allora ogni singola dose di 500 mg di levodopa con una capsula o una compressa dispersibile di Madopar 100 mg + 25 mg o con 1/2 compressa di Madopar 200 mg + 50 mg compresse divisibili, la cui efficacia corrisponde appunto a quella di 500 mg di levodopa.
- osservare il malato per una settimana e, se necessario, aumentare poi la dose di Madopar fino al conseguimento di un soddisfacente miglioramento (schema identico a quello valido per i malati mai trattati con levodopa).

#### *Passaggio alla terapia con Madopar 100 mg + 25 mg capsule rigide a rilascio prolungato*

In tutti quei pazienti che presentano ampie oscillazioni nella risposta terapeutica durante il corso della giornata si raccomanda di suddividere la dose giornaliera in un maggior numero di somministrazioni o preferibilmente di usare Madopar a rilascio prolungato.

Il passaggio alla terapia con Madopar a rilascio prolungato può essere effettuato da un giorno all'altro, mantenendo la stessa dose giornaliera e la stessa frequenza di assunzione. Dopo 2-3 giorni la dose va gradualmente incrementata di circa il 50% a causa della minore biodisponibilità di questa speciale forma a lento rilascio.

I pazienti devono essere informati della possibile comparsa di un peggioramento momentaneo delle loro condizioni.

Madopar a rilascio prolungato, per le sue proprietà farmacocinetiche, inizia la sua attività in circa 3 ore. Si possono raggiungere livelli plasmatici efficaci più rapidamente somministrando Madopar a rilascio prolungato in associazione con capsule o compresse convenzionali o compresse dispersibili. Questo può portare giovamento in particolare nella somministrazione della dose del mattino, che deve essere preferibilmente un po' più alta di quelle successive.

La ricerca della dose individuale ottimale di Madopar a rilascio prolungato deve essere effettuata lentamente e con molta attenzione, attendendo almeno 2-3 giorni prima di variare le dosi.

Qualora la risposta a Madopar a rilascio prolungato risultasse insoddisfacente anche a dosi giornaliere corrispondenti a 1500 mg di levodopa, è preferibile tornare al trattamento precedente con capsule o compresse convenzionali o compresse dispersibili.

Nel caso di pazienti che rispondano in maniera eccessiva al trattamento (con isorgenza di discinesie), piuttosto che intervenire riducendo le singole dosi, andrà aumentato l'intervallo tra le somministrazioni.

In pazienti con ipo-acinesia notturna sono stati riportati risultati positivi a seguito del graduale incremento dell'ultima dose serale fino a 3 capsule di Madopar a rilascio prolungato da assumersi prima di coricarsi.

I pazienti devono essere attentamente controllati allo scopo di evidenziare la possibile insorgenza di effetti collaterali a carico della sfera psichica.

Lo schema posologico deve essere attentamente valutato a livello individuale in tutti i pazienti.

La somministrazione di Madopar deve durare almeno sei mesi prima che possa essere espresso un giudizio di inefficacia alle dosi medie.

Come per tutte le terapie di sostituzione il trattamento deve essere continuo.

### **Popolazioni speciali**

#### *Compromissione renale ed epatica*

La sicurezza e l'efficacia di Madopar non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.2).

#### Modo di somministrazione

Le **capsule** devono essere inghiottite intere e non aperte o disciolte in liquidi o masticate.

Le **compresse dispersibili** possono essere deglutite sia intere sia dopo essere state mescolate con un quarto di bicchiere d'acqua (circa 25-50 ml) (non utilizzare succo d'arancia, perché l'efficacia del prodotto verrebbe diminuita); le compresse si disperdono completamente entro pochi minuti, dando al liquido un aspetto opalescente.

Bere il liquido entro mezz'ora da quando è stato preparato, ricordandosi di mescolare bene prima dell'assunzione.

Madopar deve essere preso possibilmente 30 minuti prima o un'ora dopo i pasti, in modo che l'effetto competitivo delle proteine alimentari sull'assorbimento della levodopa possa essere evitato (vedere paragrafo 4.5) e per facilitare un più rapido inizio dell'azione.

Effetti indesiderati gastrointestinali, che possono verificarsi soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento, possono essere ben controllati assumendo il farmaco insieme ad uno spuntino a basso contenuto proteico (ad es. biscotti) o a liquidi, oppure attraverso un graduale aumento del dosaggio.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Madopar non deve essere somministrato in associazione con gli inibitori non selettivi delle monoaminossidasi (MAO), a causa del rischio di insorgenza di crisi ipertensive.

Viceversa, gli inibitori selettivi della MAO-B, come la selegilina o la rasagilina, o inibitori selettivi della MAO-A, come la moclobemide, non sono controindicati. L'associazione di un inibitore MAO-A con un MAO-B equivale alla somministrazione di un inibitore non selettivo e quindi non deve essere prescritta in concomitanza con Madopar (vedere paragrafo 4.5).

È inoltre controindicato nelle malattie endocrine (ad esempio feocromocitoma, ipertiroidismo, sindrome di Cushing), renali (eccetto pazienti dializzati affetti da Sindrome delle gambe senza riposo), epatiche e cardiache gravemente scompensate (per esempio aritmie cardiache gravi e insufficienza cardiaca), nella fase acuta dell'infarto miocardico, nelle psicosi e psiconevrosi gravi, nel melanoma maligno (possibile attivazione da parte della levodopa) e lesioni cutanee sospette non diagnosticate, nel glaucoma ad angolo acuto. Non va somministrato a pazienti di età inferiore a 25 anni (a causa della incompletezza dello sviluppo scheletrico).

Madopar non deve essere somministrato alle donne in gravidanza né alle donne in età fertile in assenza di una adeguata protezione contraccettiva (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Rigorosi controlli vanno effettuati in caso di pazienti con anamnesi positiva per ulcera gastroduodenale e per osteomalacia.

#### Glaucoma

I pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto vanno sottoposti a regolari controlli della pressione endoculare dal momento che la levodopa può aumentare il tono.

#### Pazienti con malattia coronarica, aritmie o insufficienza cardiaca

I pazienti con anamnesi d'infarto miocardico, alterazioni del ritmo, coronaropatie e alterazioni pressorie, vanno sottoposti a periodici controlli elettrocardiografici.

Per i pazienti con fattori di rischio predisponenti (per esempio anziani, o in terapia con antiipertensivi o altri farmaci con potenziale effetto ortostatico) o con una storia pregressa di ipotensione ortostatica è raccomandato un attento monitoraggio specialmente all'inizio del trattamento o a seguito di incrementi della dose.

#### Disturbi ematologici

Madopar può indurre una diminuzione della conta ematica (anemia emolitica, trombocitopenia e leucopenia) pertanto durante il trattamento occorre effettuare controlli periodici dell'emocromo, vedere paragrafo 4.8. Sono stati riportati casi di agranulocitosi e pancitopenia in corso di terapia con Madopar ma il nesso di causalità non è stata stabilito...

#### Depressione

La depressione può essere parte del quadro clinico nei pazienti con morbo di Parkinson e Sindrome delle gambe senza riposo e può anche insorgere nei pazienti trattati con Madopar. Tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati al fine di valutare eventuali alterazioni psicologiche e depressione associate o meno a idee suicidarie.

#### Sindrome da Disregolazione Dopaminergica

Madopar può indurre la Sindrome da Disregolazione Dopaminergica (DDS), risultante in un uso eccessivo del medicinale. La sindrome si osserva in un piccolo numero di pazienti e si manifesta con disturbi cognitivo-comportamentali che possono essere direttamente attribuiti all'assunzione del farmaco in quantità superiori rispetto a quelle consigliate dal medico e ben oltre i dosaggi richiesti per trattare le loro disabilità motorie (vedere anche paragrafi 4.8 e 4.9).

#### Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

La somministrazione di Madopar non deve essere interrotta bruscamente. Una brusca interruzione può comportare l'insorgenza di una sindrome neurolettica ad evoluzione maligna (iperpiressia e rigidità muscolare, in alcuni casi alterazioni della psiche e aumento della creatininfosfochinasi, in casi gravi ulteriori sintomi possono includere mioglobinuria, rabdomiolisi e insufficienza renale acuta), che può mettere a rischio la sopravvivenza del paziente. Di fronte all'insorgenza di alcuni di questi segni e sintomi, è necessario tenere il paziente sotto osservazione, se necessario in ambiente ospedaliero, e somministrare rapidamente un adeguato trattamento sintomatico; questo può prevedere anche la ripresa della somministrazione di Madopar, previa una accurata valutazione del caso.

#### Sonnolenza e sonno improvviso

Levodopa è stata associata a sonnolenza e a episodi di attacchi di sonno improvviso. Molto raramente sono stati segnalati attacchi di sonno improvviso durante l'attività quotidiana, in qualche caso senza consapevolezza o senza segni premonitori. I pazienti in trattamento con Levodopa devono essere informati di queste eventualità e avvertiti di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari. I pazienti che hanno manifestato episodi di sonnolenza e/o un episodio di sonno improvviso devono astenersi dalla guida e dall'uso di macchinari. Inoltre può essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia (vedere sezione 4.7).

#### Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si prendono cura dei pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, alimentazione incontrollata e mangiare compulsivo possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o con altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa incluso Madopar. Se si sviluppano tali sintomi, si raccomanda una rivalutazione del trattamento.

#### Esami diagnostici

Durante il trattamento con Madopar sono opportuni periodici controlli dell'emocromo e della funzionalità epatica, renale e cardiocircolatoria.

Nei pazienti diabetici è bene effettuare numerosi controlli della glicemia e adattare il dosaggio dei farmaci antidiabetici ai livelli glicemici.

#### Melanoma maligno

Studi epidemiologici hanno dimostrato che i pazienti con morbo di Parkinson hanno un più elevato rischio di sviluppare melanoma rispetto al resto della popolazione (approssimativamente 2-6 volte superiore). Non è chiaro se l'aumento del rischio osservato sia associato alla malattia di Parkinson o ad altri fattori come l'utilizzo di levodopa per il trattamento della stessa. Pertanto, sia i pazienti che i medici sono tenuti a monitorare regolarmente la presenza di melanoma durante il trattamento con

Madopar per qualsiasi indicazione. Si consiglia di sottoporsi periodicamente ad un esame della pelle effettuato da personale medico qualificato (per esempio dermatologi).

#### Anestesia generale con alotano

Se il paziente deve sottoporsi ad anestesia generale, il normale trattamento con Madopar deve essere continuato il più a lungo possibile prima dell'intervento chirurgico, eccetto nel caso dell'alotano.

Nell'anestesia generale con alotano, si deve interrompere la somministrazione di Madopar tra 12 e 48 ore prima dell'intervento chirurgico poiché nei pazienti che assumono Madopar si possono verificare fluttuazioni della pressione arteriosa e/o aritmie. In seguito il trattamento sarà ripreso raggiungendo la precedente posologia del farmaco attraverso un aumento progressivo delle dosi.

Interazioni con test di laboratorio

La levodopa può alterare i risultati dei test di laboratorio relativi alle catecolamine, alla creatinina, all'acido urico e della glicosuria.

Gli esiti del test delle urine possono dare dei falsi positivi per i corpi chetonici.

Il test di Coombs può dare un risultato falso positivo nei pazienti che assumono Madopar.

Madopar 200 mg/50 mg compresse divisibili, contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

#### Interazioni di tipo farmacocinetico

La somministrazione concomitante del farmaco anticolinergico triesifenidile cloridrato con dosaggi standard di Madopar capsule o compresse divisibili riduce la velocità, ma non l'entità dell'assorbimento della levodopa. Il triesifenidile cloridrato somministrato insieme a Madopar a rilascio prolungato non modifica la farmacocinetica della levodopa.

La somministrazione concomitante degli antiacidi con Madopar capsule a rilascio prolungato riduce l'assorbimento della levodopa del 32%.

Il solfato ferroso riduce la concentrazione plasmatica massima e l'AUC della levodopa del 30-50%. Le modificazioni di tipo farmacocinetico osservate durante il trattamento concomitante con il solfato ferroso risultano clinicamente evidenti in alcuni, ma non in tutti i pazienti.

La metoclopramide aumenta la velocità di assorbimento della levodopa.

La somministrazione di domperidone può aumentare la biodisponibilità della levodopa a seguito di un aumentato assorbimento della levodopa nell'intestino.

#### Interazioni di tipo farmacodinamico

I neurolettici, gli oppioidi e gli antiipertensivi contenenti reserpina inibiscono l'attività di Madopar.

La somministrazione concomitante di antipsicotici antagonisti dei recettori D<sub>2</sub>, può ridurre gli effetti di Madopar, pertanto, tale co-somministrazione deve essere effettuata con cautela e il paziente deve essere attentamente monitorato. Vi sono, inoltre, evidenze che la levodopa può ridurre gli effetti di alcuni antipsicotici.

La somministrazione di levodopa in associazione ad un inibitore della decarbossilasi può causare ipotensione ortostatica sintomatica in pazienti in corso di terapia con farmaci antiipertensivi; Madopar deve essere quindi introdotto con cautela nei pazienti trattati con farmaci antiipertensivi. La pressione sanguigna deve essere monitorata al fine di permettere aggiustamenti del dosaggio di entrambi i farmaci, se richiesto.

La somministrazione concomitante di Madopar con simpaticomimetici (come adrenalina, noradrenalina, isoproterenolo, amfetamine) può potenziare l'attività di questi ultimi, pertanto queste combinazioni non sono raccomandate. Nel caso in cui la somministrazione concomitante si dovesse rivelare necessaria risulta essenziale uno stretto controllo della funzione cardiocircolatoria e un'eventuale riduzione della dose dei simpaticomimetici.

Madopar non deve essere cosomministrato agli inibitori delle MAO irreversibili e non selettivi. Il trattamento con Madopar deve essere iniziato almeno 2 settimane dopo la loro sospensione, considerato il rischio di insorgenza di crisi ipertensive (vedere paragrafo 4.3).

In caso di terapia di associazione con inibitori selettivi delle MAO-B, come la selegilina e la rasagilina e inibitori selettivi delle MAO-A, come la moclobemide si raccomanda di modificare la posologia della levodopa in base alle necessità del paziente, in termini di efficacia e di tollerabilità.

L'associazione di un inibitore MAO-A con un MAO-B equivale alla somministrazione di un inibitore non selettivo e quindi non deve essere prescritta in concomitanza con Madopar.

La contemporanea somministrazione di anticolinergici, amantadina, selegilina, bromocriptina e agonisti della dopamina è possibile, ma bisogna tenere conto della potenziale intensificazione tanto

degli effetti terapeutici che di quelli indesiderati. Può essere necessario ridurre il dosaggio del Madopar o dell'altro farmaco. Quando si inizia un trattamento adiuvante con un inibitore delle COMT, può essere necessario ridurre la posologia del Madopar.

Il passaggio a Madopar non deve comportare la brusca interruzione degli anticolinergici antiparkinsoniani in precedenza utilizzati, dato che l'effetto della levodopa si manifesta dopo un periodo di latenza di alcuni giorni.

#### *Interazioni con il cibo*

L'effetto terapeutico di Madopar si riduce se viene assunto in concomitanza con un pasto ricco di proteine. La levodopa è un grande amminoacido neutro (LNAA) e compete con i LNAA delle proteine alimentari per il trasporto attraverso la mucosa intestinale e la barriera emato-encefalica.

La contemporanea assunzione di levodopa e Madopar va effettuata sotto controllo medico in quanto la levodopa somministrata aggiuntivamente potrebbe risultare anch'essa potenziata dalla benserazide con conseguente rischio di sovradosaggio.

La vitamina B6 a dosi medie o elevate non va somministrata insieme a Madopar in quanto antagonizza gli effetti della levodopa: questa attività antagonista non ha significato clinico nel caso di vitamina B6 a basse dosi, come quelle contenute in preparati polivitaminici.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### *Gravidanza*

Studi condotti sugli animali hanno dimostrato una tossicità embriofetale (vedere paragrafo 5.3). Sulla base di questi risultati Madopar è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Se una donna in trattamento con Madopar dovesse rimanere incinta, la somministrazione del farmaco deve essere sospesa.

La sicurezza d'uso di Madopar durante il travaglio e il parto non è stata stabilita.

### *Allattamento*

La sicurezza d'uso di Madopar durante l'allattamento non è stata stabilita.

Dal momento che non è chiaro se la benserazide sia in grado di passare nel latte materno o meno, le madri che necessitano di un trattamento con Madopar non devono allattare, poiché non si può escludere il rischio di malformazioni scheletriche nei lattanti ed è pertanto prudente ricorrere all'allattamento artificiale.

### *Fertilità*

Non sono stati condotti studi sulla fertilità con Madopar negli animali (vedere paragrafo 5.3).

Si raccomanda di eseguire un test di gravidanza per escluderla prima di iniziare il trattamento. Durante il trattamento, in donne in età fertile, deve essere utilizzato un metodo di contraccezione adeguato (vedere paragrafo 4.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Madopar può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Pazienti in trattamento con levodopa che presentino episodi di sonnolenza e/o di attacchi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività in cui una alterata attenzione potrebbe esporre loro stessi o altri al rischio di grave danno o di morte (ad es. l'uso di macchinari) fino a quando tali episodi ricorrono e la sonnolenza non si siano risolti (vedere paragrafo 4.4).

## **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati dovuti all'attività periferica della dopamina ed osservati in corso di terapia con levodopa risultano sensibilmente ridotti come frequenza e gravità con l'uso di Madopar.

### **Riassunto del profilo di sicurezza**

*Disturbi del controllo degli impulsi:* gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, alimentazione incontrollata e mangiare compulsivo possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o con altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa compreso Madopar (vedere paragrafo 4.4).

*Patologie del sistema nervoso:* in una fase più tardiva del trattamento, possono comparire movimenti involontari, di tipo coreiforme o atetosico (che solitamente possono essere eliminati o resi tollerabili con la riduzione della dose). Nel corso di trattamenti prolungati possono insorgere anche fluttuazioni nella risposta terapeutica che comprendono episodi di blocco motorio, deterioramento di fine dose e il fenomeno "on-off". Tutti questi effetti secondari sono legati alla posologia e più frequentemente

scompaiono o si riducono sensibilmente diminuendo le dosi, mentre l'interruzione del farmaco è una misura solo raramente necessaria. Se, in seguito a questi provvedimenti, la risposta al trattamento divenisse insoddisfacente, si dovrà tentare un nuovo aumento della dose o la ripresa della terapia in caso di sospensione.

Madopar può provocare sonnolenza; molto raramente è stato associato a eccessiva sonnolenza diurna e a episodi di attacchi di sonno improvviso.

L'incremento della sintomatologia della sindrome delle gambe senza riposo (con spostamento temporale dei sintomi dalla sera/notte al primo pomeriggio e sera prima di assumere la dose successiva) è il più comune degli eventi avversi in un trattamento dopaminergico a lungo termine.

*Patologie vascolari:* i disturbi ortostatici di solito migliorano con la riduzione del dosaggio di Madopar.

*Patologie gastrointestinali:* effetti indesiderati a livello gastrointestinale, che possono presentarsi soprattutto durante le prime fasi del trattamento, si possono limitare considerevolmente somministrando Madopar al momento dei pasti e, in ogni caso, con uno spuntino a basso contenuto proteico; è inoltre indicato raggiungere la dose ottimale del farmaco in modo graduale.

*Esami diagnostici:* in caso di trattamento con Madopar può comparire una colorazione rossastra delle urine, che tendono a scurirsi con il tempo. Secrezioni o tessuti, come saliva, lingua, denti e mucosa orale, possono subire alterazioni del colore.

*Patologie del Sistema emolinfopoietico*

Anemia emolitica, leucopenia transitoria e trombocitopenia sono state riportate nelle terapie a lungo termine con levodopa. Pertanto la conta ematica e la funzionalità epatica e renale devono essere regolarmente monitorate.

La tolleranza di Madopar è identica a quella osservata per la levodopa somministrata da sola.

Si è constatato dopo vari anni di trattamento continuativo con Madopar una diminuzione della sua efficacia terapeutica che sembramaggiormente correlata all'evoluzione del morbo di Parkinson.

Di seguito sono riportati in tabella gli effetti indesiderati che derivano dall'esperienza post-marketing (derivanti da segnalazioni spontanee) e da letteratura).

Le categorie di frequenza sono le seguenti:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100, <1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000, <1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000, <1/1.000$ )

Molto raro ( $<1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

**Tabella: reazioni avverse al farmaco riscontrate nell'esperienza post marketing**

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico<sup>1</sup>:</b>	
frequenza non nota	Anemia emolitica
	Leucopenia transitoria
	Trombocitopenia
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
frequenza non nota	Diminuzione dell'appetito
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
frequenza non nota	Sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS)
	Stato confusionale
	Depressione
	Agitazione *
	Ansia*
	Insonnia*
	Allucinazioni*
	Delirio*
	Disorientamento temporale*
	Gioco d'azzardo patologico
Aumento della libido	
Ipersessualità	

	Shopping compulsivo
	Alimentazione incontrollata
	Disturbi dell'alimentazione
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
frequenza non nota	Ageusia
	Disgeusia
	Discinesia (coreiforme e atetosa)
	<i>Fluttuazioni nella risposta terapeutica</i>
	Fenomeno di blocco motorio
	<i>Deterioramento di fine dose</i>
	Fenomeno "on-off"
	Comparsa della Sindrome delle gambe senza riposo
	Peggioramento della Sindrome delle gambe senza riposo
	Sonnolenza
	Sonnolenza diurna eccessiva
	Attacchi di sonno improvviso
<b>Patologie cardiache</b>	
frequenza non nota	Aritmia
<b>Patologie vascolari</b>	
frequenza non nota	Ipotensione ortostatica
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
frequenza non nota	Nausea
	Vomito
	Diarrea
	Alterazione del colore della saliva
	Alterazione del colore della lingua
	Alterazione del colore dei denti
	Alterazione del colore della mucosa orale
<b>Patologie epatobiliari</b>	
frequenza non nota	Aumento delle transaminasi
	Aumento della fosfatasi alcalina
	Aumento della gamma-glutamyl transferasi
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
frequenza non nota	Prurito
	Eruzione cutanea
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
frequenza non nota	Aumento dell'urea nel sangue
	Cromaturia

<sup>1</sup>vedere paragrafo 4.4.

\* Questi eventi possono verificarsi in particolare nei pazienti anziani e in pazienti che abbiano già sofferto di tali disturbi.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Sintomi*

I sintomi da sovradosaggio sono qualitativamente simili agli effetti indesiderati di Madopar alle dosi terapeutiche, ma più severi come entità. Il sovradosaggio può portare: effetti indesiderati cardiovascolari (per esempio aritmie cardiache), disturbi psichiatrici (per esempio confusione e insonnia), effetti gastrointestinali (per esempio nausea e vomito) e movimenti involontari anomali (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS): Un piccolo numero di pazienti presenta disturbi cognitivo-comportamentali che possono essere direttamente attribuiti all'assunzione del farmaco in quantità maggiori rispetto a quelle consigliate dal medico e ben oltre i dosaggi richiesti per trattare le loro alterazioni motorie (vedere paragrafo 4.4).

Se un paziente ha assunto una dose eccessiva di Madopar in una forma a rilascio controllato (capsule a rilascio prolungato), l'insorgenza dei sintomi potrebbe essere ritardata a causa del ritardo nell'assorbimento del principio attivo a livello dello stomaco.

#### *Trattamento*

Monitorare i segni vitali del paziente e istituire misure di supporto adeguate alla sua condizione clinica. In particolare, i pazienti possono richiedere il trattamento sintomatico degli effetti cardiovascolari (per esempio con antiaritmici), o degli effetti sul sistema nervoso centrale (per esempio con stimolanti respiratori, neurolettici).

In aggiunta, nel caso di formulazione a rilascio controllato, si deve prevenire l'ulteriore assorbimento del farmaco con un metodo appropriato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiparkinsoniano – agenti dopaminergici: levodopa ed inibitori della decarbossilasi, codice ATC: N04BA02

La dopamina, sostanza che svolge il ruolo di mediatore chimico a livello dei nuclei grigi centrali, si ritrova nel paziente affetto da morbo di Parkinson in concentrazione ridotta nelle suddette strutture. La levodopa (INN) o L-DOPA (3,4-diidroxi L-fenilamina) è un intermedio della biosintesi della dopamina. Come precursore della dopamina, la levodopa è usata come profarmaco per aumentare i livelli di dopamina, poiché capace di passare la barriera ematoencefalica, laddove la dopamina non è in grado. Una volta arrivata nel sistema nervoso centrale, la levodopa viene metabolizzata in dopamina dalla decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici.

Dopo somministrazione, la levodopa viene decarbossilata in dopamina rapidamente, e questa trasformazione non si effettua solo a livello cerebrale. Di conseguenza la maggior parte della levodopa somministrata non è disponibile a livello dei gangli della base e la dopamina disponibile a livello periferico può provocare frequentemente effetti secondari.

Appare perciò di particolare interesse terapeutico bloccare il processo di decarbossilazione della levodopa soltanto a livello extra-cerebrale, cosa che si ottiene somministrando, contemporaneamente alla levodopa, la benserazide, un inibitore della decarbossilasi ad azione periferica.

La sperimentazione clinica ha dimostrato che i migliori risultati si ottengono associando 4 parti di levodopa con 1 parte di benserazide.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Madopar a rilascio prolungato è una formulazione speciale che garantisce un rilascio protratto nel tempo dei principi attivi a livello gastrico. Assicura quindi la permanenza di livelli plasmatici terapeutici di levodopa per diverse ore e una sensibile riduzione dei picchi delle concentrazioni plasmatiche.

#### *Assorbimento*

##### *Madopar capsule e compresse divisibili*

La levodopa viene assorbita principalmente nelle regioni prossimali dell'intestino tenue, e l'assorbimento è indipendente dalla sede. La massima concentrazione plasmatica di levodopa si raggiunge all'incirca un'ora dopo l'ingestione di Madopar capsule o compresse divisibili.

Le capsule e le compresse sono bioequivalenti.

La massima concentrazione plasmatica di levodopa e l'entità dell'assorbimento (AUC) aumentano in modo proporzionale alla dose (50-200 mg di levodopa).

L'assunzione di cibo riduce la velocità e l'entità dell'assorbimento della levodopa. La massima concentrazione plasmatica di levodopa è inferiore del 30% e si raggiunge più tardi se il Madopar

capsule o compresse divisibili viene somministrato dopo un pasto normale. L'entità dell'assorbimento della levodopa si riduce del 15%.

#### *Madopar compresse dispersibili*

I profili farmacocinetici della levodopa dopo somministrazione di Madopar compresse dispersibili nei volontari sani e nei pazienti parkinsoniani sono molto simili a quelli che si ottengono dopo somministrazione di Madopar capsule e compresse divisibili, ma il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica tende ad essere più breve con la forma dispersibile, che se assunta come sospensione assicura anche una minore variabilità interindividuale dei parametri dell'assorbimento.

#### *Madopar a rilascio prolungato*

Le proprietà farmacocinetiche della formulazione a rilascio prolungato differiscono da quelle di Madopar capsule e compresse divisibili e dalla forma dispersibile. I principi attivi vengono infatti rilasciati lentamente nello stomaco. Il picco delle concentrazioni plasmatiche di levodopa, più basso del 20-30% rispetto a quello delle altre forme, viene raggiunto in circa 3 ore dall'ingestione.

Il profilo farmacocinetico evidenzia una durata di semiconcentrazione plasmatica (il tempo durante il quale la concentrazione plasmatica è maggiore o uguale alla metà della concentrazione massima) nettamente maggiore di quello delle altre forme di Madopar, e questo denota la caratteristica di un rilascio marcatamente controllato. La biodisponibilità di Madopar a rilascio prolungato è pari al 60% circa di quella delle altre forme e non viene modificata dal cibo. La massima concentrazione plasmatica della levodopa non viene modificata dal cibo ma si raggiunge più lentamente (in 5 ore) se Madopar a rilascio prolungato viene somministrato dopo il pasto.

#### *Distribuzione*

La levodopa attraversa la mucosa intestinale e la barriera ematoencefalica per mezzo di un sistema di trasporto saturabile. Non si lega alle proteine plasmatiche ed ha un volume di distribuzione di 57 litri. La AUC della levodopa nel liquido cerebrospinale è pari al 12% di quella del plasma.

A differenza della levodopa, la benserazide, a dosi terapeutiche, non attraversa la barriera ematoencefalica. Si concentra soprattutto nel rene, nel polmone, nell'intestino tenue e nel fegato.

#### *Biotrasformazione*

La levodopa segue due processi metabolici principali (decarbossilazione e O-metilazione) e due secondari (transaminazione e ossidazione).

La decarbossilasi degli aminoacidi aromatici converte la levodopa in dopamina. I prodotti terminali principali di questo processo sono l'acido omovanillico e l'acido diidrofenoacetico. La Catecol-O-metiltransferasi trasforma la levodopa in 3-O-metildopa. Questo importante metabolita plasmatico ha un'emivita di eliminazione di 15 ore e dà luogo ad un processo di accumulo nei pazienti che ricevono dosi terapeutiche di Madopar.

La ridotta decarbossilazione periferica della levodopa quando questa viene somministrata insieme alla benserazide si riflette in un incremento dei livelli plasmatici di levodopa e di 3-O-metildopa e in una riduzione dei livelli plasmatici di catecolamine (dopamina, noradrenalina) e di acidi fenolcarbossilici (acido omovanillico, acido diidrofenoacetico).

La benserazide viene idrossilata a triidrossibenzilidrazina a livello della mucosa intestinale e del fegato. Questo metabolita è un potente inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici.

#### *Eliminazione*

In condizioni di ridotta decarbossilazione periferica, l'emivita di eliminazione della levodopa è di 1,5 ore circa.

La clearance plasmatica della levodopa è di circa 430 ml/min

L'eliminazione della benserazide avviene quasi completamente per via metabolica. I metaboliti vengono escreti principalmente nelle urine (64%) e in minore quantità nelle feci (24%).

#### *Popolazioni speciali*

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti uremici, con insufficienza renale ed epatica. Nei pazienti anziani (65 - 78 anni) affetti da morbo di Parkinson sia l'emivita di eliminazione che l'AUC della levodopa sono più elevate di circa il 25% rispetto ai pazienti più giovani (34 - 64 anni). La significatività statistica legata all'età è clinicamente trascurabile ed è di minor importanza per lo schema posologico.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### *Carcinogenicità*

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità.

### *Mutagenicità*

Madopar e i suoi componenti (levodopa e benserazide) non sono apparsi mutageni nel test di Ames.

Non sono disponibili ulteriori dati.

### *Fertilità*

Non sono stati condotti studi sulla fertilità.

### *Tossicità riproduttiva*

Studi di teratogenicità non hanno evidenziato effetti teratogeni o effetti sullo sviluppo scheletrico nei topi, nei ratti e nei conigli. A dosaggi tossici per la madre, sono aumentate le morti intrauterine (conigli) e/o si sono avute riduzione del peso fetale (ratti).

### *Altro*

Studi di tossicologia generale nei ratti hanno evidenziato la possibilità di alterazioni dello sviluppo scheletrico.

Non sono disponibili ulteriori dati degni di nota nell'animale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Madopar 100 mg + 25 mg capsule rigide*

#### Contenuto della capsula:

Povidone K30

Talco

Magnesio stearato

Cellulosa microcristallina

#### Opercolo della capsula:

Gelatina

Ossido di ferro rosso (E172)

Titanio diossido (E171)

Indigotina (E132)

Inchiostro da stampa per uso alimentare (gomma shellac, idrossido di potassio, ossido di ferro nero (E172))

*Madopar 200 mg + 50 mg compresse divisibili*

Mannitolo (E421)

Calcio fosfato dibasico anidro

Cellulosa microcristallina

Amido pregelatinizzato

Crospovidone

Magnesio stearato

Etilcellulosa

Ossido di ferro rosso (E172)

Silice colloidale anidra

Sodio docusato

*Madopar 100 mg + 25 mg capsule rigide a rilascio prolungato*

#### Contenuto della capsula:

Ipromellosa

Olio vegetale idrogenato

Calcio fosfato dibasico anidro

Mannitolo (E421)

Talco

Povidone K30

Magnesio stearato

#### Opercolo della capsula:

Gelatina

Indigotina (E132)

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

Inchiostro da stampa per uso alimentare (gomma shellac, idrossido di potassio, ossido di ferro rosso (E172))

*Madopar 100 mg + 25 mg compresse dispersibili*

Acido citrico anidro

Amido di mais pregelatinizzato

Cellulosa microcristallina

Magnesio stearato

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*Madopar 100 mg + 25 mg capsule rigide*

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

*Madopar 100 mg + 25 mg capsule rigide a rilascio prolungato*

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

*Madopar 200 mg + 50 mg compresse divisibili*

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

*Madopar 100 mg + 25 mg compresse dispersibili*

Conservare a temperatura non superiore a 30 °C.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro scuro, con tappo di sicurezza in materiale termoplastico, inserito in astuccio di cartone unitamente al foglio illustrativo.

Madopar 100 mg + 25 mg capsule rigide - 30 capsule

Madopar 200 mg + 50 mg compresse divisibili - 50 compresse divisibili

Madopar 100 mg + 25 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 30 capsule

Madopar 100 mg + 25 mg compresse dispersibili - 30 compresse dispersibili

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche S.p.A. - Viale G.B. Stucchi, 110 - 20900 Monza (MB)

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

“100 mg + 25 mg capsule rigide” 30 capsule AIC n° 023142019

“200 mg + 50 mg compresse divisibili” 50 compresse divisibili AIC n° 023142033

“100 mg + 25 mg capsule rigide a rilascio prolungato” 30 capsule AIC n° 023142045

“100 mg + 25 mg compresse dispersibili” 30 compresse dispersibili AIC n° 023142058

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10 maggio 1974

Data del rinnovo più recente: giugno 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**