

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MADOPAR® HBS 125 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Levodopa 100.00 mg  
Benserazid hidroklorür 25 mg benserazide eşdeğer miktarda

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kontrollü salım yapan kapsül.

Açık opak mavi renkli kap ve koyu opak yeşil renkli kapaktan oluşan kapsül içerisinde hemen hemen beyaz-uçuk sarımsı renkte ince granüler toz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik Endikasyonlar

Parkinson hastalığının tüm evrelerinin tedavisinde endikedir. Levodopa plazma konsantrasyonları veya doz zamanlamasıyla ilgili dalgalanma görülen hastaların (örn. doz sonu kötüleşmesi veya yavaş yavaş azalma etkileri) MADOPAR HBS'ye geçişten faydalanma olasılıkları daha yüksektir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozaj ve uygulama hastaya göre değişiklik göstermekte olup, verilen bilgiler yalnızca tavsiye amaçlıdır.

##### *Geriatrik popülasyon da dahil yetişkinler*

Dozaj ve uygulama oldukça değişken olup hastanın ihtiyaçları doğrultusunda titre edilmelidir.

MADOPAR HBS kapsüller her zaman bir miktar su ile yutulmalıdır. MADOPAR HBS kapsüllerin yiyeceklerle birlikte alınmasında bir sakınca yoktur fakat antiasit ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Nokturnal immobilitesi olan hastalarda, yatmadan önce alınan MADOPAR HBS dozunun kademeli olarak iki adet MADOPAR HBS 125 mg kapsüle çıkarılması sonucunda olumlu etkiler gözlenmiştir.

##### *Hâlihazırda levodopa ile tedavi edilmeyen hastalar*

Hafif ve orta dereceli hastalarda MADOPAR HBS başlangıç dozu günde üç kez yemeklerle birlikte bir adet MADOPAR HBS 125 mg kapsüldür. Azalmış biyoyararlanımı nedeniyle, yüksek dozlarda tedavide, konvansiyonel levodopa+dekarboksilaz inhibitörlerin

kombinasyonuna göre genellikle daha yüksek MADOPAR HBS dozu gereklidir. Başlangıç dozu günlük 600 mg levodopayı aşmamalıdır.

MADOPAR HBS'nin kademeli başlangıç etkisi nedeniyle bazı hastalar MADOPAR HBS'nin ilk sabah dozunun yanında tamamlayıcı tedavi olarak standart MADOPAR'a ihtiyaç duyabilirler.

Toplam günlük levodopa dozunun 1200 mg'a karşılık geldiği, MADOPAR HBS ile birlikte konvansiyonel MADOPAR kullanımında MADOPAR HBS'ye yanıt yetersiz ise, MADOPAR HBS kullanımı durdurulmalı ve alternatif tedavi düşünülmelidir.

#### ***Hâlihazırda levodopa ile tedavi edilen hastalar***

MADOPAR HBS her 100 mg levodopa başına bir kapsül MADOPAR HBS 125 mg olacak şekilde standart levodopa+dekarboksilaz inhibitörü preparatının yerine geçmelidir. Örneğin, önceden 200 mg levodopa ile dekarboksilaz inhibitörü almış bir hastanın daha sonraki tedavisi iki adet MADOPAR HBS 125 mg kapsül ile başlatılmalıdır. Tedavi önceki tedavi ile aynı dozaj sıklığında devam etmelidir.

Devam etmekte olan tedaviye kıyasla günlük MADOPAR HBS dozunun ortalama %50 arttırılması uygun bulunmuştur. Dozun optimizasyonu için 4 haftalık bir süreye kadar her 2-3 günde bir doz günlük MADOPAR HBS 125 mg kapsül doz artışları ile titre edilmelidir.

Halihazırda levodopa ile tedavi edilen hastalar, optimal doz rejimi tespit edilene kadar durumlarının başlangıçta kötüleşebileceği konusunda uyarılmalıdır. Başlangıç dozları ayarlanırken hastalar yakın gözetim altında tutulmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Benzerazid özellikle böbrek ve karaciğerde konsantre olur ve metabolitleri esas olarak idrar ile atılır. MADOPAR HBS karaciğer fonksiyon testlerinde düzensizliklere ve böbrek üre artışına sebep olabilir. Dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

##### **Pediyatrik popülasyon:**

25 yaşın altındaki hastalara verilmemelidir; bu sebeple, MADOPAR HBS'nin çocuklarda kullanımıyla ilgili doz önerisinde bulunulmamıştır.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Levodopa, benzerazid veya içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalara MADOPAR HBS verilmemelidir.

MADOPAR HBS selektif olmayan monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte verilmemelidir. Bununla birlikte, selejilin ve rasajilin gibi selektif MAO-B inhibitörleri veya moklobemid gibi selektif MAO-A inhibitörleri kontrendike değildir. MAO-A ve MAO-B

inhibitörleri kombinasyonunun etkisi, non-selektif MAO inhibisyonuna eşittir. Bu nedenle bu kombinasyon MADOPAR HBS ile birlikte verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.5).

MADOPAR HBS endokrin (ör. feokromositoma, hipertiroidizm, Cushing sendromu), böbrek (diyaliz tedavisi gören huzursuz bacak sendromu (RLS) olan hastalar hariç) veya karaciğer fonksiyonu dekompanse olan, kalp hastalıkları (ör. şiddetli kardiyak aritmisi ve kalp yetmezliği), psikotik bileşenli psikiyatrik hastalıkları veya kapalı açılı glokomu (intraoküler basıncın kontrol altında kalması kaydıyla geniş açılı glokomda kullanılabilir) olan hastalara verilmemelidir

MADOPAR HBS 25 yaşın altındaki hastalara verilmemelidir (iskelet oluşumu tam olmalıdır).

Yeterli doğum kontrolü uygulamayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara veya gebelere MADOPAR HBS verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.6). MADOPAR HBS alırken gebelik oluşması durumunda ilaç kullanımı sonlandırılmalıdır (reçeteyi veren doktor tarafından tavsiye edildiği şekilde).

Levodopanın, malign melanomu aktive edebileceğine dair şüpheler oluşmuştur. Bu sebeple, MADOPAR HBS, malign melanom öyküsü olan veya malign melanomu olabilecek kişilerde kullanılmamalıdır.

#### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Başka ilaçların MADOPAR HBS ile birlikte verilmesinin gerektiği durumlarda, hasta beklenmedik istenmeyen etkiler veya artan etkiler açısından dikkatlice izlenmelidir.

Hassas bireylerde aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

Levodopanın teorik olarak intraoküler (göz içi) basıncı yükseltme potansiyeli olduğundan açık açılı glokomu olan hastalarda intraoküler basıncın düzenli olarak ölçülmesi tavsiye edilmektedir.

*Aşağıdaki durumlarda MADOPAR HBS kullanılırken dikkatli olunmalıdır:*

Endokrin, renal, pulmoner veya kardiyovasküler hastalık, özellikle miyokard enfarktüsü veya aritmi öyküsü varlığında; psikiyatrik rahatsızlıklar (ör. depresyon); hepatik bozukluk; peptik ülser; osteomalazi; levodopanın kardiyovasküler etkilerinin yoğunlaşması olasılığından dolayı semptomimetik ilaçların gerekebileceği durumlarda (ör. bronşiyal astım); olası yüksek hipotansif etkiden dolayı antihipertansif ilaçların kullanıldığı durumlarda.

MADOPAR HBS önceden koroner arter bozuklukları, kardiyak aritmisi veya kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Tedavinin başlangıcında ve tedavi süresince, bu hastaların kalp fonksiyonu düzenli olarak özel bir dikkatle izlenmelidir.

Ortostatik hipertansiyon risk faktörleri (ör. yaşlı hastalar, eşzamanlı olarak antihipertansif veya ortostatik potansiyeli olan diğer ilaçlar alındığında) veya öyküsü olan hastaların özellikle tedavi başlangıcında veya doz artışlarında yakından izlenmesi önerilir.

MADOPAR HBS'nin kan sayımında düşüğe (ör. hemolitik anemi, trombositopeni ve lökopeni) neden olduğu bildirilmiştir. Birkaç vakada, agranülositoz ve pansitopeni bildirilmiş olup bu durum ne MADOPAR HBS ile ilişkilendirilmiş ne de MADOPAR HBS'nin etkisi göz ardı edilmiştir. Bu sebeple, tedavi süresince kan sayımı periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Depresyon, parkinson hastalığı ve huzursuz bacak sendromu (RLS) olan hastalarda, klinik tablonun bir parçası olabilir ve MADOPAR HBS ile tedavi edilen hastalarda da ortaya çıkabilir ancak bu altta yatan bir hastalığın etkisi de olabilir. Tüm hastalar, intihar düşüncesi olsun veya olmasın psikolojik değişiklikler ve depresyon açısından dikkatle izlenmelidir.

MADOPAR HBS, ürünün aşırı kullanımına yol açan dopamin disregülasyonu sendromuna sebep olabilir. Parkinson hastalarının küçük bir alt grubu, bilişsel ve davranışsal rahatsızlıklardan şikâyetçidir; bu durum hastaların, motor bozukluklarının tedavisi için, tıbbi önerinin aksine gerekli dozların oldukça üzerinde ilaç almasıyla doğrudan ilişkilendirilebilir.

Levodopa kullanmakta olan bir hastada genel anestezi yapılması gerekiyorsa, halotan kullanımı haricinde, normal MADOPAR HBS rejimi, operasyona mümkün olan en yakın zamana kadar sürdürülmelidir. Halotanla yapılan genel anesteziye, MADOPAR HBS, cerrahi müdahaleden 12-48 saat önce kesilmelidir, çünkü MADOPAR HBS tedavisi alan hastalarda kan basıncında dalgalanmalar ve/veya aritmiler oluşabilir. Cerrahiye takiben MADOPAR HBS tedavisine devam edilebilir; doz, operasyon öncesi düzeye kademeli olarak yükseltilmelidir.

Bir hastanın, MADOPAR HBS kesilmemişken acil cerrahi müdahale görmesi gerektiğinde, halotanlı anesteziden kaçınılmalıdır.

MADOPAR HBS aniden kesilmemelidir. Preparatın ani olarak kesilmesi, yaşamı tehdit eden nöroleptik malign sendrom (hiperpreksi ve kas rijiditesi, olası psikolojik değişiklikler ve yüksek serum kreatinin fosfokinaz düzeyleri, ciddi vakalarda miyoglobinüri, rabdomiyoliz gibi ek belirtiler ve akut böbrek yetmezliği) ile sonuçlanabilir. Bu tür belirti ve bulguların bir kombinasyonu ortaya çıkarsa, hasta tıbbi gözetim altında tutulmalıdır, gerekirse hastaneye yatırılmalıdır; hızlı ve uygun semptomatik tedavi verilmelidir. Uygun değerlendirme sonrasında MADOPAR HBS tedavisine yeniden devam edilebilir.

Dekarboksilaz inhibitörünün varlığında, piridoksin (vitamin B6) tarafından kolaylaştırılan periferik levodopa transformasyonuna karşı koruma sağlandığı için MADOPAR HBS ile birlikte piridoksin (vitamin B6) kullanılabilir.

Levodopa, somnolans ve ani olarak uykuya dalma atakları ile ilişkilendirilmiştir. Günlük aktiviteler esnasında ani olarak uykuya dalma (bazı vakalarda farkında olmadan veya uyarı belirtileri olmaksızın) çok seyrek olarak bildirilmiştir. Hastalara bu konuda bilgi verilmelidir ve levodopa tedavisi esnasında araba veya makine kullanırken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir. Somnolans ve/veya ani olarak uykuya dalma atağı yaşamış olan hastalar araba veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır. Ayrıca, dozun azaltılması veya tedavinin sonlandırılması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.7).

#### Dürtü kontrol bozuklukları

Hastalar, dürtü kontrol bozuklukları açısından düzenli olarak izlenmelidir. Hastalar ve hasta bakıcılar, dopamin agonistleri ve/veya MADOPAR HBS dahil levodopa içeren diğer dopaminerjik tedaviler alan hastalarda patolojik kumar oynama, yüksek libido, hiperseksüelite, kompulsif harcama veya satın alma, aşırı yeme veya kompulsif yeme dahil dürtü kontrol bozukluklarına ilişkin davranışsal semptomların meydana gelebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu tür semptomların gelişmesi halinde tedavinin gözden geçirilmesi önerilir.

#### Laboratuvar Testleri

Tedavi esnasında karaciğer, hemapoetik, böbrek ve kardiyovasküler fonksiyonlar ile kan hücre sayımları periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Diyabeti olan hastalarda, kan şekeri sık sık ölçülmeli ve anti-diyabetik ajanların dozu kan şekeri düzeylerine göre ayarlanmalıdır.

MADOPAR HBS tedavisiyle iyileşme gösteren hastalara, hızlı hareketlenme yaralanma riskini artırabileceği için, normal aktivitelerine kademeli olarak dönmeleri önerilmelidir.

#### Malign melanom

Epidemiyolojik çalışmalar, Parkinson hastalarının, melanom gelişmesi açısından genel popülasyondan daha büyük risk taşıdığını göstermiştir (takriben 2-6 kat daha yüksek). Gözlemlenen yüksek riskin Parkinson hastalığından mı yoksa Parkinson hastalığının tedavisi için kullanılan levodopa gibi faktörlerden mi kaynaklandığı kesin değildir. Bu sebeple hastalara ve hekimlere, herhangi bir endikasyon için MADOPAR HBS kullanılırken düzenli olarak melanom takibi yapmaları önerilir. İdeal olanı, uygun kalifikasyona sahip kişiler (ör. Dermatologlar) tarafından periyodik cilt muayeneleri yapılmasıdır.

### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

#### Farmakokinetik etkileşimler:

Antikolinergik bir ilaç olan triheksifenidilin MADOPAR HBS ile birlikte uygulanması, levodopanin absorpsiyon hızını azaltır, fakat miktarını değiştirmez. MADOPAR HBS formülasyonu ile birlikte verilen triheksifenidil levodopanin farmakokinetiğini etkilemez.

MADOPAR HBS formülasyonu ile antiasitlerin birlikte verilmesi levodopa emilimini %32 azaltır.

Demir sülfat, levodopaya bağlanarak levodopanin maksimum plazma konsantrasyonunu ve eğri altı alanını (EAA) %30-50 azaltır. Bu sebeple, demir ve levodopa dozları farklı zamanlarda verilmelidir. Demir sülfat ile birlikte tedavi sırasında, hastaların tümünde değil ama bazılarında, klinik olarak anlamlı farmakokinetik değişiklikler gözlenmiştir.

Rauwolfia alkaloidleri (rezerpin), tetrabenazin, metoklopramid, fenotiyazinler, tiyoksantenler, bütirofenonlar, amfetaminler ve papaverin gibi merkezi amin mekanizmaları ile etkileşen opioidler ve ilaçlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Ancak kullanımlarının zorunlu görülmesi halinde, potansiyalizasyon, antagonizm veya diğer etkileşimler ve beklenmedik istenmeyen etkiler açısından son derece dikkatli olunmalı ve yakından izleme sürdürülmelidir. Metoklopramid, levodopanin emilim oranını artırır.

Domperidon, mide boşalmasını uyarak levodopanin biyoyararlanımını artırabilir.

#### Farmakodinamik etkileşimler:

Dopamin reseptör bloke edici özellikleri olan anti-psikotiklerle (özellikle D2-reseptör antagonistleri) eşzamanlı olarak uygulanması, MADOPAR HBS'nin anti-parkinson etkilerini antagonize edebilir; bu nedenle, birlikte uygulanırken dikkatli olunmalı, hasta antiparkinson etkinin kaybı ve Parkinson semptomlarının kötüleşmesi açısından yakından takip edilmelidir

Halihazırda antihipertansif alan hastaların tedavisine levodopa ve dekarboksilaz inhibitörü kombinasyonları eklendiğinde semptomatik ortostatik hipotansiyon oluşmuştur. Antihipertansif ilaç tedavisi alan hastalarda MADOPAR HBS tedavisine dikkatle başlanması gerekir. Gerekliğinde ilaçlardan biri için potansiyel doz ayarlamasına imkan vermek amacıyla kan basıncının izlenmesi gerekir.

MADOPAR HBS'nin sempatomimetikler (sempatik sinir sistemini stimüle eden epinefrin, norepinefrin, izoproterenol veya amfetamin gibi ajanlar) ile eşzamanlı kullanımı sempatomimetiklerin etkilerini artırabilir, bu sebeple belirtilen bu kombinasyonlar önerilmez. Eşzamanlı kullanımın gerekli olduğunun kanıtlanması halinde, kardiyovasküler sistemin yakın şekilde takip edilmesi gerekir ve sempatomimetik ajanların dozunun azaltılması gerekebilir.

İreversibl selektif olmayan MAO inhibitörleri alan hastalara MADOPAR HBS verilirse, MAO inhibitörlerinin kesilmesi ile MADOPAR HBS'ye başlanması arasında en az iki haftalık bir ara olmalıdır. Aksi takdirde, hipertansif kriz gibi istenmeyen etkiler meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.3). Selejilin ve rasajilin gibi selektif MAO-B inhibitörleri ve moklobemid gibi selektif MAO-A inhibitörleri, levodopa-benserazid tedavisindeki hastalara reçete edilebilir; etkinlik ve tolerans göz önüne alınarak, hastanın bireysel ihtiyacına göre levodopa dozunun yeniden ayarlanması önerilir. MAO-A ve MAO-B inhibitörleri kombinasyonunun etkisi, non-selektif MAO inhibisyonuna eşittir. Bu nedenle bu kombinasyon MADOPAR HBS ile birlikte verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Diğer antiparkinson ilaçlarla (antikolinergikler, amantadin, selejilin, bromokriptin, dopamin agonistleri) kombinasyon yapılabilir, ancak bu hem istenen, hem de istenmeyen etkilerin şiddetini artırabilir. MADOPAR HBS veya diğer ilacın dozunu azaltmak gerekebilir. Bir katekol-O-metil transferaz (KOMT) inhibitörü ile adjuvan tedaviye başlarken, MADOPAR HBS'nin dozunun azaltılması gerekli olabilir. MADOPAR HBS tedavisi başladığında antikolinergikler aniden bırakılmamalıdır çünkü levodopanın etkisi bir süre başlamayabilir.

Levodopa; katekolaminler, keton cisimleri, kreatinin, ürik asit ve glukoz ile ilişkili laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. İdrar tahlili, keton cisimcikleri açısından yanlış pozitif sonuç verebilir. Levodopa tedavisinin tiroid fonksiyon testlerinde protireline verilen yanıtı inhibe ettiği bildirilmiştir. MADOPAR HBS kullananlarda Coombs testleri hatalı pozitif sonuç verebilir.

MADOPAR HBS, protein bakımından zengin bir diyetle alındığında etkide azalma gözlenir.

Halotanla yapılan genel anestezi: MADOPAR HBS, halotanla genel anestezi yapılması gereken cerrahi müdahaleden 12-48 saat önce kesilmelidir, çünkü kan basıncında dalgalanmalar ve/veya aritmiler oluşabilir (diğer anestezikler ile genel anestezi için bkz. Bölüm 4.4).

MADOPAR HBS antasitlerle birlikte verildiğinde konvansiyonel MADOPAR'a göre biyoyararlanımı azalır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Veri bulunmamaktadır.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

MADOPAR HBS yeterli doğum kontrolü uygulamayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda, kesinlikle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 5.3). MADOPAR HBS alırken gebelik oluşması durumunda ilaç kullanımını sonlandırılmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

MADOPAR HBS, gebelikte kontrendikedir.

### **Laktasyon dönemi**

Benserazidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden, MADOPAR HBS tedavisi gerekli olan anneler bebeklerini emzirmemelidir, zira, yenidoğanda iskelet malformasyonları oluşumu önlenemez.

## Üreme yeteneği/fertilite

Veri bulunmamaktadır.

### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Levodopa ile tedavi edilen ve somnolans ve/veya ani uyku epizotları yaşayan hastalar, uyanıklık düzeyinde yaşadıkları bozukluk kendilerini ve başkalarını ciddi sakatlık ve ölüm riski altına soktuğunda, bu tür reküren epizotlar ve somnolans hali ortadan kalkana kadar araç kullanmayı bırakma konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

### 4.8 İstenmeyen etkiler

Levodopa-benserazid kullanımında aşağıdaki istenmeyen etkiler bildirilmiştir. İstenmeyen etkiler sistem organ sınıfı (SOC) ve sıklığa göre şu şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni

#### Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: İştah azalması

#### Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Dopamin düzensizliği sendromu, konfüzyon durumu, depresyon, ajitasyon\*, anksiyete\*, uykusuzluk\*, halüsinasyon\*, delüzyon\*, dezoryantasyon\*, patolojik kumar oynama, libidoda artış, hiperseksüalite, kompulsif alışveriş, çok fazla yeme, yeme bozukluğu belirtisi.

#### Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Tat almada bozukluk, disguzi, diskinezi (koreiform ve atetoik), tedaviye yanıtta dalgalanmalar, donma epizotları, doz sonu kötüleşmesi, açık ve kapalı fenomeni (on-off fenomeni), somnolans, ani uyku basması

#### Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Aritmi

#### Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Ortostatik hipotansiyon

#### Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, ishal, tükürükte renk değişikliği, dilde renk değişikliği, dişte renk değişikliği, ağız mukozasında renk değişikliği



### **Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Transaminaz artışı, alkalın fosfataz artışı, gamma-glutamilttransferaz artışı

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Prurit, döküntü

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: Huzursuz bacak sendromu

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Kanda üre artışı, idrarda renk değişikliği

\*Bu olaylar özellikle yaşlı ve önceden bu tür rahatsızlık öyküsü olanlarda ortaya çıkabilir.

### **Dürtü Kontrol Bozuklukları:**

Dopamin agonistleri ve/veya MADOPAR HBS dahil levodopa içeren diğer dopaminerjik tedaviler alan hastalarda patolojik kumar oynama, yüksek libido, hiperseksüelite, kompulsif harcama veya satın alma, aşırı yeme veya kompulsif yeme meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.4).

### **Sinir Sistemi Bozuklukları:**

Levodopa ile tedavi edilmiş olanlar dahil Parkinson hastalarında, hafif elasyon, anksiyete, ajitasyon, uykusuzluk, sersemlik, depresyon, agresyon, delüzyonlar, halüsinasyonlar, geçici dezoryantasyon ve psikozların “açığa çıkması” dahil olmak üzere psikiyatrik rahatsızlıklar yaygındır.

Tedavinin ileri evrelerinde, diskinezi (koreiform veya ateotik) ortaya çıkabilir. Bu durum, doz azaltımı ile ortadan kaldırılabilir veya tolere edilebilir hale getirilebilir. Uzun süreli tedavi ile terapötik cevaplarda dalgalanma da gözlenebilir.

Bunlara donma epizotları, doz sonu kötüleşmesi ve “açık-kapalı” etkisi de dâhildir. Bu durum, dozda yapılan ayarlama ve daha küçük tek dozların daha sık olarak verilmesi ile ortadan kaldırılabilir veya tolere edilebilir hale getirilebilir. Terapötik etkiyi arttırmak için bunun ardından dozu tekrar artırma denemesi yapılabilir. Levodopa-benserazid somnolans ve nadiren aşırı gün içi somnolans ve ani uyku basması epizotları ile ilişkilendirilmiştir.

### **Gastrointestinal Bozukluklar:**

Genellikle tedavinin başlarında ortaya çıkan istenmeyen gastrointestinal etkiler, MADOPAR HBS'nin yiyecek veya içecek eşliğinde alınması veya dozu yavaşça artırılması ile büyük ölçüde kontrol edilebilir.

Levodopa tedavisi ile gastrointestinal kanma bildirilmiştir.

İzole vakalarda tat kaybı ya da tat almada değişiklik bildirilmiştir.

#### **Vasküler Bozukluklar:**

Ortostatik şikayetler MADOPAR HBS dozunun azaltılmasından sonra genellikle düzelir.

#### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Huzursuz Bacak Sendromu: Augmentasyon gelişimi (septomlarda gece/akşamdan itibaren öğlene doğru ve sonraki gece dozunun alınmasından önce akşama doğru zaman kayması) uzun süreli dopaminerjik tedavinin en yaygın istenmeyen etkisidir.

#### **Diğer:**

Levodopa ile birlikte cilt kızarması ve terleme bildirilmiştir.

#### **Araştırmalar:**

İdrar rengi değişebilir (genellikle beklediğinde koyulaşan hafif kırmızı bir renk). Bu değişiklikler, metabolitlerden dolayıdır ve endişe edilmesini gerektirmez.

Tükürük, dil, dişler veya ağız mukozası gibi diğer vücut sıvıları veya dokuları da renk değişikliğine uğrayabilir veya boyanabilir.

#### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

##### **Belirti ve bulgular**

Doz aşımının belirti ve bulguları, niteliksel olarak terapötik dozlarda uygulanan MADOPAR HBS'nin yan etkilerine benzer ama daha şiddetli olabilir.

Aşırı doz kardiyovasküler istenmeyen etkilere (örn. kardiyak aritmiler), psikiyatrik rahatsızlıklara (örn. konfüzyon ve insomni), gastrointestinal etkilere (örn. bulantı ve kusma) ve anormal istem dışı hareketlere neden olabilir.

##### **Tedavi**

Doz aşımının tedavisinde, hastanın vital bulgularının takip edilmesi ve klinik durumunun endikasyonuna göre destekleyici tedavi uygulanması önerilmektedir. Özellikle kardiyovasküler etkiler için (ör: anti-aritmikler) veya merkezi sinir sistemi etkileri için (ör: solunum uyarıcıları, nöroleptikler) semptomatik tedavi gerekli olabilir.

Buna ek olarak, MADOPAR HBS'nin daha fazla emilmesini önleyici bir yöntem kullanılabilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:

Levodopa ve dekarboksilaz inhibitörleri

ATC kodu: N04BA02

MADOPAR HBS anti-parkinson bir ajandır. Levodopa dopaminin metabolik öncüsüdür. Dopamin, Parkinson hastalarının striatumunda, pallidumunda ve substantia nigrasında (siyah madde) ciddi şekilde tükenmiştir ve levodopa kullanımının bu merkezlerde bulunan dopamin düzeyini artırdığı düşünülmektedir. Ancak, dopa dekarboksilaz enzimi tarafından levodopanin dopamine dönüştürülmesi de ekstraserebral dokularda gerçekleşir. Sonuç olarak tam terapötik etki elde edilemeyebilir ve yan etkiler meydana gelebilir.

Levodopayla birlikte levodopanin ekstraserebral dekarboksilasyonunu bloke eden periferik dekarboksilaz inhibitörünün eklenmesinin önemli avantajları vardır; bunlar azalmış gastro-intestinal istenmeyen etkiler, tedavinin başlangıcında daha hızlı cevap alınması ve doz rejiminin daha basit olmasıdır. MADOPAR HBS levodopa ve benserazid'in 4:1 oranında kombinasyonudur. Klinik çalışmalarda ve terapötik kullanımda bu oranın en iyi sonuçları sağladığı gösterilmiştir.

Her replasman tedavisi gibi, MADOPAR HBS ile uzun süreli tedavi gerekli olacaktır.

### 5.2 Farmakokinetik özellikler

#### Genel özellikler

MADOPAR HBS kontrollü ve daha uzun süreli salım yapar ama pik plazma konsantrasyonları standart MADOPAR'a ya da levodopanin diğer konvansiyonel formülasyonlarına göre daha düşüktür.

#### Emilim:

MADOPAR HBS'nin aktif maddeleri midede yavaşça serbest bırakılır ve uygulamadan 3 saat kadar sonra levodopanin maksimum plazma konsantrasyonuna erişilir. Levodopanin plazma konsantrasyon-zaman eğrisi standart MADOPAR'dan daha uzun 'yarılanma ömrü' (maksimum plazma konsantrasyonunun yarısına eşit ya da yarısından daha yüksek bir zaman aralığı) gösterir ki bu belirgin kontrollü salınım özelliklerini işaret eder. MADOPAR HBS'nin biyoyararlanımı standart MADOPAR'ın % 60'dır ve besinlerden etkilenmez. Levodopanin maksimum plazma konsantrasyonu gıda alımından etkilenmez ancak MADOPAR HBS'nin postprandial uygulamasından sonra daha geç (5 saat) görülür.

Antiasitlerin MADOPAR HBS ile birlikte verilmesi levodopa emilimini %32 azaltır.

#### Dağılım:

Levodopa kan-beyin engelini doyurulabilir bir transport sistemi ile geçer. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Levodopa'nın tersine, benserazid terapötik dozlarda kan-beyin engelini geçmez. Başlıca böbrek, akciğer, ince barsak ve karaciğerde toplanır.

### Biyotransformasyon:

Levodopa iki ana yol (dekarboksilasyon ve O-metilasyon) ve iki küçük yolla (transaminasyon ve oksidasyon) ile metabolize olur.

Aromatik aminoasit dekarboksilaz, levodopayı dopamine çevirir. Bu yolun başlıca ürünü homovanilik asit ve dihidroksifenilasetik asittir. Katekol-O-metil transferaz (KOMT), levodopayı 3-O-metildopaya metilleştirir. Bu ana plazma metabolitinin 15 saatlik eliminasyon yarı-ömrü vardır ve terapötik dozda MADOPAR HBS alan hastalarda bu hızlanır.

Benserazid ile birlikte uygulandığında levodopa'nın azalmış periferik dekarboksilasyonu, levodopa ve 3-O-metildopanın plazma seviyelerinin artışı ve katekolamin (dopamin, noradrenalin) ve fenolkarboxilik asidin (homovanilik asit ve dihidroksifenilasetik asit) plazma seviyelerinin azalması olarak yansır. Benserazid, barsak mukozası ve karaciğerde trihidroksibenzilhidrazine hidroksillenir. Bu metabolit aromatik aminoasit dekarboksilazın güçlü bir inhibitörüdür.

### Eliminasyon:

Periferik dekarboksilaz inhibitörü benserazitin varlığında, levodopanin eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 1.5 saattir. Parkinson hastalığı olan yaşlılarda (65-78 yaş), eliminasyon yarı-ömrü biraz (yaklaşık olarak %25) daha uzundur. Levodopa'nın plazmadan klerensi yaklaşık 430 mL/dak'dır.

Benserazid hemen hemen tümüyle metabolize olarak elimine olur. Metabolitler esas olarak idrarla (%64) ve çok az da feçesle (%24) atılırlar.

## **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Veri bulunmamaktadır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol

Metilhidroksipropilselüloz

Hidrojene bitkisel yağ

Kalsiyum hidrojen fosfat (susuz)

Povidon

Talk

Magnezyum stearat

### Boyar maddeler:

İndigo karmin (E132)

Titanyum dioksit (E171)

Demir oksit sarı (E172)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Yoktur.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın Yapısı ve İçeriği**

MADOPAR HBS 125 mg tablet, 30 adet kapsül, içinde pamuk-viskoz ped bulunan ve entegre desikan üniteli emniyet kilitli plastik vidalı kapaklı amber renkli cam şişede bulunmaktadır.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece - İstanbul

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

## **8. RUHSAT NUMARASI**

250/98

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 10.05.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**