

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Madopar 200 mg/50 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de levodopa y 50 mg de benserazida (como hidrocloreuro).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color rojo pálido, ligeramente moteado, cilíndricos biconvexos, con la inscripción “ROCHE” y un hexágono en una cara y con líneas de marca de rotura en ambas caras (birranurados).

El comprimido se puede dividir en mitades y en cuartos iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Adultos mayores de 25 años (ver sección 4.3).*

El tratamiento con Madopar 200 mg/50 mg debe introducirse gradualmente; la dosis debe ajustarse individualmente para cada paciente para conseguir el efecto adecuado, manteniéndola lo más baja posible en función de los síntomas extrapiramidales y la tolerancia individual. Se deben evitar dosis únicas elevadas.

Las siguientes instrucciones de dosificación deben entenderse como una orientación en general:

##### *a) Tratamiento inicial*

En los primeros estadios de la enfermedad de Parkinson, se recomienda empezar el tratamiento con **un cuarto** de comprimido de Madopar 200 mg/50 mg, de tres a cuatro veces al día. Cuando se haya confirmado la tolerabilidad de la dosificación inicial, se incrementará la posología diaria lentamente (cada 3-7 días), según la respuesta del paciente.

Los pacientes deben ser monitorizados para ver las reacciones adversas y así ajustar adecuadamente la dosis (ver sección 4.8).

El efecto óptimo se alcanza generalmente con una dosis diaria de Madopar de 300-800 mg de levodopa + 75-200 mg de benserazida, divididos en tres o más dosis. Puede necesitarse entre 4 y 6 semanas para alcanzar el efecto óptimo. Si fuese necesario seguir incrementando la dosis se hará mensualmente.

#### *b) Terapia de mantenimiento*

La dosis de mantenimiento es de medio comprimido de Madopar 200 mg/50mg, de tres a seis veces al día. La distribución del número de dosis individuales (no menos de tres) durante el día debe ajustarse para conseguir el efecto óptimo.

Los pacientes que estén en tratamiento con otros agentes anti-parkinsonianos pueden tomar Madopar 200 mg/50mg. Sin embargo, a medida que el tratamiento con Madopar 200 mg/50mg avance y los efectos terapéuticos sean evidentes, puede ser necesario reducir la dosis o retirar poco a poco los otros fármacos.

#### Pacientes tratados previamente con Levodopa sola que cambian a Madopar

El inicio del tratamiento con Madopar 200mg/50 mg podrá efectuarse de un día para otro, siempre que se respete un periodo libre de tratamiento de al menos 12 horas.

De Madopar 200mg/50mg se prescribirá aproximadamente el 20% de la dosis previa de los comprimidos o cápsulas de 500 mg de levodopa que el enfermo viniera tomando por día.

Se debe observar al paciente durante una semana y luego, si es necesario, aumentar la dosis en la forma descrita para los nuevos pacientes.

#### Pacientes tratados previamente con otras combinaciones de Levodopa/inhibidores de descarboxilasa que cambian a Madopar

La terapia anterior debe ser retirada al menos 12 horas antes. A fin de minimizar el potencial de los efectos de la retirada de levodopa, puede ser beneficioso suspender la terapia anterior por la noche e iniciar la terapia de levodopa/benserazida a la mañana siguiente. El inicio y el aumento de la dosis se deben administrar en la forma descrita para los pacientes no tratados previamente con levodopa.

#### Uso en poblaciones especiales

**Pacientes con insuficiencia renal:** La levodopa y la benserazida se metabolizan en gran medida y menos del 10% de la levodopa se excreta inalterada por los riñones. Por este motivo, aunque no hay datos farmacocinéticos de levodopa en insuficiencia renal, no se preve que sea necesario un ajuste de dosis en el caso de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Para pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Los pacientes con uremia que están en hemodiálisis toleran bien Madopar 200 mg/50 mg. (ver sección 5.2).

**Pacientes con insuficiencia hepática:** La levodopa se metaboliza principalmente por la descarboxilasa aminoácida aromática que, además de encontrarse en el hígado, está presente en gran medida en el tracto intestinal, riñón y corazón. Por ello, a pesar de que no existen datos farmacocinéticos sobre la seguridad y la eficacia de Madopar en pacientes con insuficiencia hepática, no se preve necesario un ajuste de dosis en estos pacientes (ver sección 5.2).

Para pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

### **Población pediátrica**

Madopar 200 mg/50 mg está contraindicado en la población pediátrica por razones de seguridad (ver sección 4.3).

### **Forma de administración**

Los comprimidos de Madopar 200 mg/50 mg se pueden fraccionar para una deglución más fácil.

Se recomienda tomar Madopar 200 mg/50 mg al menos 30 minutos antes o una hora después de las comidas para evitar el efecto competitivo de una dieta rica en contenido proteico sobre la absorción de levodopa (ver sección 4.5 y sección 5.2).

### **4.3. Contraindicaciones**

Madopar 200mg/50 mg está contraindicado en:

- pacientes con hipersensibilidad conocida a la levodopa o benserazida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- pacientes que reciben inhibidores no selectivos de la MAO debido al riesgo de crisis hipertensivas (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Sin embargo, los inhibidores selectivos MAO-B, como selegilina y rasagilina, o los MAO-A selectivos como la moclobemida no están contraindicados. Las combinaciones de inhibidores selectivos MAO-A y MAO-B son equivalentes a los no selectivos y por lo tanto esta combinación no debe administrarse concomitantemente con MADOPAR 200 mg/50 mg (ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- pacientes con alteraciones graves endocrinas (feocromocitoma, hipertiroidismo, síndrome de Cushing), renales, hepáticas, cardíacas o en las enfermedades psiquiátricas con componente psicótico.
- pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.
- pacientes menores de 25 años (ya que el desarrollo esquelético fisiológico debe ser completo).
- el embarazo y la lactancia y en mujeres que no estén tomando medidas anticonceptivas adecuadas (ver sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia). Si durante el tratamiento con Madopar 200 mg/50 mg ocurre el embarazo, se debe interrumpir el tratamiento (siguiendo las instrucciones del médico prescriptor).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Deberá comunicarse a los pacientes un posible empeoramiento pasajero de su estado.

Se debe tener cuidado cuando Madopar 200 mg/50 mg se administra a pacientes con alteraciones cardíacas, trastorno preexistente de la arteria coronaria, arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca (ver sección 4.3). La función cardíaca debe ser controlada con especial cuidado en estos pacientes durante el período de inicio del tratamiento y posteriormente de forma periódica durante todo el tratamiento.

Es necesaria una estrecha vigilancia en pacientes con factores de riesgo (p.ej. pacientes de edad avanzada, con antihipertensivos de forma concomitante, u otros medicamentos ortostáticos) o con antecedentes de hipotensión ortostática, especialmente al inicio del tratamiento y al aumentar la dosis.

### Advertencias relacionadas con reacciones inmunológicas

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad en individuos susceptibles.

### Advertencias relacionadas con efectos neurológicos y psiquiátricos

El tratamiento con Madopar 200 mg/50 mg no debe suspenderse bruscamente, por el riesgo de producir una disminución del estímulo dopaminérgico al cerebro, que podría producir síndrome neuroléptico maligno (hiperpirexia y rigidez muscular, posibles cambios fisiológicos y elevación de la creatinina fosfoquinasa sérica, en casos graves otros signos adicionales pueden ser mioglobulinuria, rabdomiólisis, e insuficiencia renal aguda) que puede ser potencialmente mortal. En caso de que aparezcan estos síntomas y signos combinados debe someterse al paciente a una estrecha vigilancia médica y, si fuese necesario, hospitalizarle y administrar rápidamente el tratamiento sintomático adecuado. Puede volverse a administrar Madopar 200 mg/50 mg tras una evaluación apropiada.

Se recomienda observar a los pacientes por la posible aparición de efectos secundarios de naturaleza psiquiátrica debido al aumento dopaminérgico.

La depresión es un síntoma clínico de los pacientes con la enfermedad de Parkinson y puede también ocurrir en pacientes tratados con Madopar. Estos pacientes deben vigilarse por los cambios psicológicos y la depresión con o sin ideación suicida.

En los estadios avanzados del tratamiento pueden producirse movimientos involuntarios (por ej. coreiformes o atetósicos) que normalmente pueden eliminarse o disminuirse mediante una reducción de la dosis. Con el tratamiento prolongado pueden también encontrarse fluctuaciones en la respuesta terapéutica, incluyendo episodios de “bloqueo”, deterioro de fin de dosis y el fenómeno “on-off”. Estos efectos pueden normalmente eliminarse o hacerse más tolerables mediante una reducción de la dosis y mediante la administración de dosis individuales más pequeñas con mayor frecuencia. Como estos efectos secundarios no tienen por qué ser recurrentes, se puede intentar aumentar la dosis posteriormente para intensificar la acción terapéutica.

### Trastornos en el control de impulsos

Estos pacientes deben ser controlados por el desarrollo de trastornos en el control de impulsos. Pacientes y cuidadores deben ser conscientes que pueden ocurrir síntomas de la conducta debido a los trastornos en el control de impulsos como ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto compulsivo a comprar, comer en exceso o de forma compulsiva, pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/o otros tratamientos con fármacos dopaminérgicos como la levodopa, incluyendo MADOPAR 200 mg/50 mg. Si se desarrollan estos síntomas, se recomienda que se revise el tratamiento.

Madopar puede inducir a un síndrome de desregulación de la dopamina por un uso excesivo del producto. Un pequeño grupo de pacientes sufren alteraciones cognitivas y de la conducta, que pueden atribuirse directamente a la toma de cantidades mayores de medicación, en contra del consejo médico y más allá de la dosis necesaria para tratar sus discapacidades motoras.

### Advertencias relacionadas con efectos oculares

Se recomienda efectuar regularmente controles de la presión intraocular en los pacientes con glaucoma de ángulo abierto, debido a que la levodopa teóricamente puede aumentar la presión intraocular.

### Advertencias relacionadas con interacciones

Si un paciente necesita la administración de anestesia general, se continuará el tratamiento con Madopar 200 mg/50 mg hasta el momento de la intervención quirúrgica, excepto en el caso de halotano. En anestesia general con halotano, se interrumpirá la administración de Madopar 200 mg/50 mg de 12 a 48 horas antes de la intervención quirúrgica, ya que podrían producirse fluctuaciones en la presión sanguínea y/o arritmias. La terapia con Madopar 200 mg/50 mg puede restablecerse tras la cirugía, aumentando progresivamente las dosis hasta el nivel preoperatorio.

### Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento se deben realizar evaluaciones periódicas de la función hepática, renal, cardiovascular y hemograma.

En pacientes diabéticos los niveles de azúcar en sangre deben ser controlados con más frecuencia, y la dosis de terapia con antidiabéticos ajustada consecuentemente.

Se ha notificado la inducción de una disminución en el recuento de glóbulos rojos (p.ej. anemia hemolítica, trombocitopenia y leucopenia). En algún caso se han notificado agranulocitosis y pancitopenia, pero no se pudo establecer ni se descartó una asociación con el consumo de Madopar. Por ello, durante el tratamiento se realizan periódicamente recuento de los glóbulos rojos.

### Melanoma maligno

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo de desarrollar un melanoma que la población general (aproximadamente de 2 a 6 veces mayor). No está claro si el aumento del riesgo observado fue debido a la enfermedad de Parkinson, o a otros factores tales como la levodopa que se utiliza para tratar la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, se recomienda a los pacientes a vigilar los melanomas de forma regular, cuando se utiliza Madopar 200 mg/50 mg para cualquier indicación. Lo ideal sería que los exámenes periódicos de la piel fueran realizados por personas cualificadas (p.ej. dermatólogos).

### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Interacciones farmacocinéticas

La administración concomitante del agente anticolinérgico trihexifenidilo con la dosis estándar de Madopar 200 mg/50 mg reduce la absorción en velocidad, pero no en magnitud de levodopa.

El sulfato ferroso disminuye la concentración plasmática máxima y el AUC de la levodopa en un 30-50%. Los cambios farmacocinéticos observados durante el tratamiento concomitante con sulfato ferroso parecen ser clínicamente significativos en algunos pero no en todos los pacientes.

La metoclopramida aumenta la velocidad de absorción de la levodopa.

La domperidona puede aumentar la biodisponibilidad de levodopa como resultado de un aumento en la absorción de levodopa en el intestino.

### Interacciones farmacodinámicas

Los neurolépticos, los opioides y los medicamentos antihipertensivos que contienen reserpina pueden reducir el efecto de Madopar 200 mg/50 mg.

La administración concomitante de antipsicóticos con propiedades bloqueantes del receptor de la dopamina, en particular los antagonistas del receptor D2 pueden antagonizar los efectos antiparkinsonianos de Madopar 200 mg/50 mg, por lo tanto debe llevarse a cabo con cuidado, y el paciente debe ser observado cuidadosamente por la pérdida del efecto antiparkinsoniano y por el empeoramiento de los síntomas parkinsonianos. La levodopa puede reducir los efectos antipsicóticos de estos medicamentos, por lo que la administración concomitante debe realizarse con precaución.

Se ha producido hipotensión postural sintomática, cuando la combinación de levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa se añaden al tratamiento de pacientes que ya reciben antihipertensivos. Madopar 200 mg/50 mg necesita ser introducido cautelosamente en pacientes que están recibiendo medicación antihipertensiva. Es necesario controlar la presión arterial para permitir un ajuste de dosis de cualquiera de los fármacos que así lo requieran.

La administración concomitante de Madopar 200 mg/50 mg con simpaticomiméticos (como epinefrina, norepinefrina, isoproterenol o anfetaminas, las cuales estimulan el sistema nervioso simpaticomimético) pueden potenciar sus efectos, por lo tanto no se recomienda estas combinaciones. Si tal combinación es necesaria, se controlará la función cardiovascular y se reducirá la dosis del agente simpaticomimético.

Si se va a administrar Madopar 200 mg/50 mg a pacientes en tratamiento con inhibidores no selectivos de la MAO, debe dejarse un intervalo de al menos 2 semanas desde el cese del tratamiento con los inhibidores de la MAO hasta el inicio del tratamiento con Madopar 200 mg/50 mg. Si esto no se tiene en cuenta pueden aparecer efectos secundarios como crisis hipertensivas (ver sección 4.3 Contraindicaciones). Los inhibidores selectivos MAO-B como la selegilina y rasagilina y los selectivos MAO-A como la moclobemida, pueden administrarse a pacientes que estén recibiendo MADOPAR 200 mg/50 mg. Se recomienda reajustar la dosis de levodopa de acuerdo a las necesidades individuales de cada paciente, teniendo en cuenta tanto la eficacia como la tolerabilidad.

La combinación de inhibidores selectivos MAO-A y MAO-B es equivalente a la inhibición MAO no selectiva y por lo tanto no debe administrarse concomitantemente con Madopar 200 mg/50 mg.

La combinación con otros agentes antiparkinsonianos como anticolinérgicos, amantadina, selegilina, bromocriptina y agonistas dopamínicos está permitida, aunque hay que tener en cuenta que se pueden potenciar no sólo los efectos deseados sino también los no deseados. Puede ser necesario reducir la dosis de Madopar 200 mg/50 mg o la del otro agente. Puede ser necesario reducir la dosis de Madopar 200 mg/50 mg cuando se inicie un tratamiento adyuvante con un inhibidor de la COMT. La administración de anticolinérgicos no debe suspenderse bruscamente al empezar el tratamiento con Madopar 200 mg/50 mg ya que la levodopa tardará un tiempo en empezar a tener efecto.

La levodopa puede afectar los resultados de laboratorio en la determinación de los niveles de catecolaminas, creatinina, ácido úrico y glucosuria. Los resultados de análisis de orina pueden dar falsos positivos para cuerpos cetónicos.

El test de Coombs puede dar resultados falsos positivos en pacientes que estén tomando Madopar 200 mg/50 mg.

Se observa una disminución del efecto cuando se administran formulaciones del fármaco de liberación inmediata con una comida con alto contenido en proteínas. No se dispone de datos sobre la influencia de los alimentos en la eficacia de Madopar para otras formulaciones. La levodopa es un aminoácido neutro grande y compite con este tipo de aminoácidos procedentes de la dieta proteica para su transporte a través de la mucosa gástrica y la barrera hematoencefálica.

*Anestesia general con halotano* : Debe interrumpirse la administración de Madopar 200 mg/50 mg de 12 a 48 horas antes de una intervención quirúrgica que requiera anestesia general con halotano, ya que podrían producirse fluctuaciones en la presión sanguínea y/o arritmias.

Para anestesia general con otros anestésicos (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad.

Se recomienda realizar un test de embarazo previo al tratamiento para descartar un embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas.

##### Embarazo

Madopar 200 mg/50 mg está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén tomando medidas anticonceptivas apropiadas (ver sección 4.3 Contraindicaciones y 5.3 Datos preclínicos de seguridad), pues existe la posibilidad de producir alteraciones esqueléticas en el feto y en niños.

Si una mujer que está tomando Madopar 200 mg/50 mg se queda embarazada, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

No se ha establecido la seguridad de del uso de Madopar durante el parto.

##### Lactancia

Puesto que no se sabe si la levodopa pasa a la leche materna, las madres que requieran un tratamiento con Madopar 200mg/50mg, no deben dar el pecho a sus bebés, ya que no se puede excluir la aparición de malformaciones esqueléticas en los niños lactantes.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, Madopar 200 mg/50 mg puede afectar a la habilidad para conducir o manejar maquinaria. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución hasta que se sepa cómo responde el paciente al tratamiento.

Hay que indicar a los pacientes en tratamiento con Madopar 200 mg/50 mg que si presentan somnolencia y/o episodios repentinos de sueño se abstengan de conducir o participar en actividades en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo de lesión grave o muerte para ellos o para los demás



(p. ej. utilización de máquinas) hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido (véase también la sección 4.4).

#### 4.8. Reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles) que aparecen cuando se administra Madopar 200 mg/50 mg:

La clasificación de la frecuencia es la siguiente:

Muy frecuentes = 1/10

Frecuentes = 1/100, <1/10

Poco Frecuentes = 1/1.000, <1/100

Raras = 1/10.000, <1/1.000

Muy raras < 1/10.000,

No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuencia no conocida	Anemia hemolítica
	Leucopenia
	Trombocitopenia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuencia no conocida	Disminución del apetito
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuencia no conocida	Síndrome de desregulación de la dopamina
	Estado confusional
	Depresión
	Agitación *
	Ansiedad*
	Insomnio*
	Alucinaciones*
	Delirios*
	Desorientación*
	Juego patológico, ludopatía
	Aumento de la libido
	Hipersexualidad
	Compra compulsiva
	Comer en exceso
	Síntomas de trastornos de la alimentación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuencia no conocida	Pérdida del sentido del gusto
	Alteración en el sentido del gusto
	Disquinesia (coreiformes y atetósicos)
	Fluctuaciones de la respuesta terapéutica
	Fenómeno de congelación
	Deterioro de fin de dosis
	Fenómeno On-Off
	Somnolencia
	Episodios repentinos de sueño
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Frecuencia no conocida	Arritmia
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuencia no conocida	Hipotensión ortostática



<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuencia no conocida	Naúseas
	Vómitos
	Diarrea
	Decoloración en la saliva
	Decoloración en la lengua
	Decoloración en los dientes
	Decoloración de la mucosa oral
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuencia no conocida	Aumento de las transaminasas
	Aumento de la fosfatasa alcalina
	Aumento de la Gamma-glutamyltransferasa
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuencia no conocida	Prurito
	Rash cutáneo
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	
Frecuencia no conocida	Síndrome de piernas inquietas
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuencia no conocida	Aumento de urea en sangre
	Alteración en la coloración de la orina

\*Estas reacciones pueden ocurrir sobre todo en pacientes ancianos y en pacientes con historial previo de dichos trastornos.

Trastornos en el control de impulsos:

Ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto compulsivo a comprar, comer en exceso o de forma compulsiva, pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/o otros tratamientos con fármacos dopaminérgicos como la levodopa, e incluye Madopar 200 mg/50 mg.

Trastornos del sistema nervioso:

En los estadios avanzados del tratamiento pueden ocurrir discinesia (por ej. coreiformes o atetósicos). Con la disminución de la dosis, puede desaparecer o disminuir a niveles tolerables.

Con el tratamiento prolongado pueden también encontrarse fluctuaciones en la respuesta terapéutica.

Se incluyen episodios de congelación, deterioro de fin de dosis y el fenómeno On-Off. Estos efectos se pueden eliminar o hacerse más tolerables mediante un ajuste de dosis y puede darse dosis más pequeñas con más frecuencia. Se puede intentar aumentar la dosis posteriormente para intensificar la acción terapéutica.

El tratamiento con Madopar 200 mg/50 mg puede producir somnolencia y muy raramente ha sido asociado con somnolencia diurna excesiva y episodios de sueño repentino.

Trastornos vasculares:

Los trastornos ortostáticos generalmente mejoran con una reducción de la dosis de Madopar 200 mg/50 mg.

Trastornos gastrointestinales:

Estos trastornos ocurren principalmente en los primeros estadios del tratamiento y pueden controlarse en gran medida administrando Madopar 200 mg/50 mg con algún alimento de bajo contenido proteico o bebida o incrementado la dosis óptima de forma paulatina.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Síndrome de piernas inquietas: El desarrollo de estos síntomas aumenta cuando se cambia el horario de tarde / noche a principio de la tarde y de la noche antes de tomar la siguiente dosis nocturna, pues es el efecto secundario más común tras un tratamiento dopaminérgico a largo plazo.

Exploraciones complementarias:

Color de la orina alterado, normalmente adquiere un tono rojizo que se oscurece con el tiempo. Otros fluidos corporales o tejidos también pueden decolorarse o teñirse, incluida la saliva, lengua, dientes o mucosa oral.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

### **4.9. Sobredosis**

#### *Síntomas y signos*

Los síntomas y signos de sobredosis son cualitativamente similares a las reacciones adversas de Madopar 200 mg/50 mg a dosis terapéuticas, pero pueden ser de mayor gravedad. La sobredosis puede dar lugar a efectos adversos cardiovasculares (ej. arritmias cardíacas), alteraciones psiquiátricas (ej. confusión e insomnio), efectos gastrointestinales (ej. Náuseas y vómitos) movimientos involuntarios (ver sección 4.8 Reacciones adversas).

#### *Tratamiento*

Seguimiento de los signos vitales del paciente y medidas de apoyo según el estado clínico del mismo. En algunos pacientes puede ser necesario tratamiento sintomático para los efectos cardiovasculares (ej.: antiarrítmicos) o para los efectos del sistema nervioso central (ej.: estimulantes respiratorios, neurolépticos).

Además, se debe prevenir la absorción adicional mediante el método que se considere más apropiado según la práctica habitual.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Dopa y derivados de la dopa

Código ATC: N04BA.

#### Mecanismo de acción

La dopamina, que actúa como neurotransmisor en el cerebro, se encuentra en una concentración insuficiente en los ganglios basales de los pacientes parkinsonianos. Se consigue una terapia de sustitución administrando levodopa, precursor directo de la dopamina, debido a que la capacidad de la dopamina para atravesar la barrera hematoencefálica es muy limitada.

Tras su administración, la levodopa se descarboxila rápidamente en dopamina, tanto en los tejidos cerebrales como fuera de ellos. Por esta razón, la mayoría de la levodopa administrada no llega a los ganglios basales, y la dopamina formada en la periferia provoca a menudo efectos secundarios. Por lo tanto, es particularmente interesante inhibir la descarboxilación periférica de la levodopa, lo cual puede conseguirse mediante la administración simultánea de benserazida, un inhibidor periférico de la descarboxilasa.

Madopar 200 mg/50 mg combina estas dos sustancias en una proporción de 4:1. En los ensayos clínicos y durante el uso terapéutico se ha demostrado que esta proporción es óptima y tan eficaz como dosis mayores de levodopa en monoterapia.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La levodopa se absorbe mayoritariamente en la porción superior del intestino delgado. Aproximadamente después de una hora de la toma de Madopar 200 mg/50 mg se alcanza la concentración plasmática máxima.

La concentración plasmática máxima y el AUC de levodopa aumentan proporcionalmente con la dosis (desde 50 hasta 200 mg de levodopa).

La toma de alimentos reduce tanto el tiempo como la cantidad de absorción de levodopa. La concentración plasmática máxima de levodopa es un 30% menor y se alcanza más tarde cuando Madopar 200 mg/50 mg se administra tras una comida normal. La cantidad de levodopa absorbida se reduce en un 15%.

### Distribución

La levodopa atraviesa la mucosa gástrica y la barrera hematoencefálica por un sistema de transporte saturable. No se une a las proteínas plasmáticas y su volumen de distribución es de 57 litros. El AUC de la levodopa en el líquido cefalorraquídeo es del 12 % del AUC en plasma.

En contraste con la levodopa, la benserazida no penetra la barrera hematoencefálica a dosis terapéuticas. Se concentra mayoritariamente en los riñones, pulmones, intestino delgado y en el hígado. La benserazida atraviesa la placenta.

### Metabolismo o Biotransformación

La levodopa se metaboliza por dos rutas principales (descarboxilación y O-metilación) y dos secundarias (transaminación y oxidación).

La descarboxilación de la levodopa da lugar a la formación de dopamina, se produce con la ayuda de la descarboxilasa aminoácida aromática que, además de encontrarse en el hígado, está presente en gran medida en el tracto intestinal, el riñón y el corazón. Los principales productos de degradación de esta ruta son el ácido homovanílico y el ácido dihidroxifenilacético.

La catecol-O-metil transferasa metila la levodopa a 3-O-metildopa. Este metabolito plasmático mayoritario tiene una vida media de eliminación de 15 horas, y se acumula en aquellos pacientes que reciben dosis terapéuticas de Madopar 200 mg/50 mg.

La disminución de la descarboxilación periférica de levodopa cuando se administra con benserazida se refleja por unos mayores niveles plasmáticos de levodopa y 3-O-metildopa, y menores concentraciones plasmáticas de catecolaminas (dopamina y noradrenalina), y ácidos fenolcarboxílicos (homovanílico y dihidroxifenilacético).

La benserazida se hidroxila a trihidroxibencilhidrazina en la mucosa intestinal y el hígado. Este metabolito es un potente inhibidor de la descarboxilasa aminoácida aromática.

No existen datos farmacocinéticos disponibles de levodopa en insuficiencia hepática.

### Eliminación

Cuando la descarboxilasa de la levodopa está inhibida periféricamente, la vida media de eliminación de levodopa es de aproximadamente 1,5 horas. Esta vida media de eliminación es ligeramente mayor (aproximadamente 25%) en pacientes de edad avanzada (65-78 años) con enfermedad de Parkinson. El aclaramiento plasmático es aproximadamente de 430 ml/min.

Menos del 10% de la levodopa se excreta inalterada por los riñones.

La benserazida se excreta casi en su totalidad en forma de metabolitos. Los metabolitos se excretan fundamentalmente en orina (64%) y en menor cantidad en las heces (24%).

No existen datos farmacocinéticos disponibles de levodopa en insuficiencia renal.

### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con alteración renal o hepática.

En pacientes de edad avanzada (65-78 años) con enfermedad de Parkinson, tanto la vida media de eliminación como el AUC de la levodopa son aproximadamente un 25% mayores que en pacientes más jóvenes (34-64 años).

La influencia de la edad, estadísticamente significativa, es clínicamente insignificante y de menor importancia para determinar la posología.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### *Toxicidad crónica*

En estudios de toxicidad crónica en ratas, levodopa/benserazida administrado por vía oral causa cambios esqueléticos dependientes de la dosis, produciendo un estrechamiento de los discos epifisarios. Se han producido cambios en los huesos sólo en animales en crecimiento y fueron causados por benserazida. En perros, se observó aumento de las enzimas hepáticas dosis-dependiente, degeneración grasa del hígado, tiempos prolongados de protrombina y la disminución del tejido hematopoyético de la médula ósea.

#### *Genotoxicidad*

En el test de Ames, ni levodopa/ benserazida ni sus componentes por separado han mostrado ser mutagénicos. No hay más datos disponibles.

#### *Potencial carcinogénico*

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con levodopa/benserazida para establecer el potencial carcinogénico.

### *Toxicidad en la reproducción*

No se han realizado estudios de fertilidad en animales para evaluar el efecto de Madopar.

Estudios de toxicidad en la reproducción, no han mostrado efectos teratogénicos o efecto en el desarrollo esquelético de ratones (400mg/kg), ratas (600 mg/kg) y conejos (120 mg/kg y 150 mg/kg).

A niveles de dosis tóxicas para las madres, aumentaron las muertes intrauterinas (conejos) y/o disminuyó el peso fetal (ratas).

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Los excipientes presentes en la especialidad Madopar 200 mg/50 mg son los siguientes:

- manitol,
- fosfato cálcico dibásico,
- celulosa microcristalina,
- almidón pregelatinizado (de maíz),
- polivinilpirrolidona,
- estearato magnésico,
- etilcelulosa,
- óxido de hierro rojo (E-172)
- ácido silícico
- sulfosuccinato de dioctilo y sodio.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

4 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Conservar en el embalaje original.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Madopar 200 mg/50 mg se presenta en frascos conteniendo 100 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ROCHE FARMA, S.A.  
C/ Ribera del Loira, 50  
28042 Madrid

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

52.146

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 21/02/1974

Fecha de la última renovación de la autorización: 1/02/2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2025