

## 1. IME ZDRAVILA

Madopar 100 mg/25 mg disperzibilne tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena disperzibilna tableta vsebuje 100 mg levodope in 25 mg benserazida (v obliki 28,5 mg benserazidijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzibilna tableta

Tablete so okrogle oblike, ploščate, bele barve, z napisom ROCHE 125 na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje Parkinsonove bolezni. Disperzibilne tablete zdravila Madopar dajemo bolnikom, ki imajo težave s požiranjem (disfagijo) ali če potrebujejo obliko s hitrejšim nastopom učinka (bolniki z jutranjo in popoldansko akinezijo ali bolniki, pri katerih začne zdravilo delovati počasneje in hitreje popusti).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### *Standardno odmerjanje*

Zdravljenje z zdravilom Madopar uvajamo v vseh bolezenskih stadijih postopoma. Odmerke moramo vedno določiti individualno in uporabljati najmanjši še učinkovit odmerek, zato ta navodila dajejo le grobe smernice za zdravljenje.

#### *Začetno zdravljenje*

Zgodnje stadije Parkinsonove bolezni zdravimo z eno polovico 100 mg/25 mg disperzibilne tablete zdravila Madopar tri- do štirikrat na dan. Takoj ko ugotovimo, da bolnik dobro prenaša začetni odmerek, ga počasi povečujemo v skladu z njegovim odzivom.

Na splošno dosežemo najboljši učinek s skupno 300 do 800 mg levodope in 75 do 200 mg benserazida na dan, razdeljeno v tri ali več manjših odmerkov. Optimalni odmerek običajno dosežemo čez štiri do šest tednov.

Kadar moramo dnevni odmerek še povečati, to naredimo v mesečnih presledkih.

#### *Vzdrževalno zdravljenje*

Povprečen vzdrževalni odmerek znaša eno 100 mg/25 mg disperzibilno tableto zdravila Madopar tri- do šestkrat na dan. Število posameznih odmerkov (ne manj kot tri) in njihovo porazdelitev čez dan moramo prilagoditi vsakemu bolniku posebej.

Pri bolnikih je treba odmerke povečevati pazljivo. Dokler ne dosežemo polnega učinka zdravila Madopar, lahko nadaljujemo z dajanjem antiparkinsonikov, ki niso na osnovi levodope. Ko dosežemo želeni učinek zdravila Madopar, lahko odmerke drugih antiparkinsonikov postopoma zmanjšamo in ukinemo.

Disperzibilne tablete zdravila Madopar so primerne za bolnike, ki imajo težave s požiranjem (disfagija) in za bolnike, ki potrebujejo obliko, pri kateri nastopi učinek hitreje (bolniki z jutranjo in popoldansko akinezijo ali bolniki, pri katerih delovanje nastopi počasneje in tudi hitreje popusti). Bolnikom, pri katerih so nihanja učinka čez dan zelo velika (pojav vklop-izklop), dajemo manjše posamezne odmerke v krajših časovnih razmikih.

#### *Posebne skupine bolnikov*

##### *Otroci in mlajši od 25 let*

Ustreznih indikacij za uporabo zdravila Madopar pri bolnikih, mlajših od 25 let, ni (glejte poglavje 4.3).

##### *Bolniki z ledvično okvaro*

Levodopa in benserazid se obsežno presnavljata in manj kot 10 % levodope se izloči nespremenjene skozi ledvice. Zato zmanjšanje odmerkov pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco ni potrebno. Farmakokinetičnih podatkov o uporabi levodope pri bolnikih z ledvično okvaro ni na voljo. Bolniki z uremijo, ki se zdravijo s hemodializo, zdravilo Madopar dobro prenašajo.

##### *Bolniki z jetrno okvaro*

Levodopa se pretežno presnavlja z aromatsko amino dekarboksilazo, katere je precej v jetrih in tudi črevesju, ledvicah ter srcu. Prilagoditev odmerkov pri bolnikih z blago do zmerno jetrno insuficienco ni potrebna. Varnost in učinkovitost zdravila Madopar pri bolnikih z jetrno okvaro nista bili dokazani.

##### *Način uporabe*

Disperzibilne tablete raztopimo v približno 25 do 50 ml vode. Po nekaj minutah dobimo motno raztopino z oborino na dnu. Zaradi hitre sedimentacije pred zaužitjem vsebino pretresemo. Disperzibilne tablete zdravila Madopar je treba zaužiti v roku 30 minut po raztopitvi tablete. Kadar je mogoče, je treba zdravilo Madopar vzeti najmanj 30 minut pred obrokom ali 1 uro po njem, da se izognemo kompetitivnemu učinku zaužitih beljakovin na absorpcijo levodope (glejte poglavje 4.5) in omogočimo hitrejši nastop delovanja. Neželene gastrointestinalne učinke, ki se lahko pojavijo predvsem na začetku zdravljenja, lahko omilimo z jemanjem zdravila Madopar z nizkobeljakovinskimi prigrizki (npr. piškoti) ali s tekočino oziroma s počasnim povečevanjem odmerka.

### **4.3 Kontraindikacije**

Kontraindikacije zdravila Madopar so:

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Glavkom z ozkim zakotjem.
- Psihiatrične motnje s psihotičnimi simptomi.
- Srčne bolezni (npr. hude srčne aritmije in srčno popuščanje).
- Huda ledvična (razen bolnikov na dializi) ali jetrna odpoved ali odpoved endokrinih žlez (npr. feokromocitom, hipertiroidizem, Cushingov sindrom).
- Starost bolnikov < 25 let (skeletni razvoj mora biti končan).
- Sočasno jemanje ireverzibilnih (neselektivnih) zaviralcev monoaminoooksidaze (MAO) zaradi tveganja hipertenzivne krize (glejte poglavje 4.4). Jemanje selektivnih zaviralcev MAO-B (npr. selegilina in rasagilina) ali selektivnih zaviralcev MAO-A (npr. moklobemida) ni kontraindicirano. Kombinacija zaviralcev MAO-A in MAO-B je enakovredna neselektivnemu zaviranju MAO in je zato ne smemo dajati sočasno z zdravilom Madopar (glejte poglavje 4.5).
- Nosečnost ali neuporaba učinkovite kontracepcije pri ženskah v rodni dobi (glejte poglavje 4.6). Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom Madopar zanosi, je treba zdravljenje prekiniti (v skladu z zdravnikovim nasvetom).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri občutljivih posameznikih se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije.

Bolnikom z glavkomom s širokim zakotjem je priporočljivo redno meriti intraokularni tlak, ker lahko levodopa teoretično zviša intraokularni tlak.

Previdnost je potrebna, kadar zdravilo Madopar dajemo bolnikom z obstoječo boleznijo koronarnih arterij, srčnimi aritmijami ali srčnim popuščanjem (glejte tudi poglavje 4.3). Srčno funkcijo je pri teh bolnikih treba še posebej skrbno spremljati v obdobju, ko se zdravljenje uvaja in nato redno skozi celotno zdravljenje.

Še posebno v začetku zdravljenja ali ob povečevanju odmerkov je priporočljivo skrbno spremljanje bolnikov z dejavniki tveganja (npr. starejših bolnikov ali bolnikov, ki sočasno jemljejo antihipertenzive ali druga zdravila z ortostatskim potencialom) ali ortostatsko hipotenzijo v anamnezi.

Poročali so, da zdravljenje z zdravilom Madopar povzroči zmanjšanje števila krvnih celic (npr. hemolitično anemijo, trombocitopenijo in levkopenijo). Poročali so o posameznih primerih agranulocitoze in pancitopenije, pri katerih pa povezave z levodopo in benserazidom niso mogli niti potrditi niti popolnoma izključiti. Zato je treba med zdravljenjem redno kontrolirati hemogram.

##### *Dopaminski disregulacijski sindrom*

Zdravilo Madopar lahko povzroči dopaminski disregulacijski sindrom, zaradi česar bolniki čezmerno uporabljajo zdravilo. Majhna podskupina bolnikov s Parkinsonovo boleznijo ima kognitivne in vedenjske motnje, ki so lahko direktna posledica jemanja odmerkov, večjih od tistih, ki jih svetuje zdravnik, in ki močno presegajo tiste, potrebne za zdravljenje motoričnih motenj.

Pri jemanju zdravila Madopar je potrebna previdnost pri bolnikih, ki imajo osteomalacijo, in bolnikih s konvulzijami v anamnezi.

##### *Opozorila, povezana z nevrološkimi in psihiatričnimi neželenimi učinki*

Depresija je lahko del klinične slike bolnikov s Parkinsonovo boleznijo in se lahko pojavi tudi pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Madopar. Vse bolnike je treba skrbno spremljati, če bi se pri njih pojavile psihološke spremembe in depresija s samomorilnimi nagnjenji ali brez njih.

Zdravljenja z zdravilom Madopar ne smemo naglo prekiniti. Pri nagli prekinitvi jemanja zdravil, ki vsebujejo levodopo, občasno poročajo o stanju, ki je podobno nevroleptičnemu malignemu sindromu (hiperpireksija, mišična rigidnost, možne psihične spremembe in zvišanje serumske kreatinin-fosfokinaze, dodatni znaki v hudih primerih pa lahko vključujejo mioglobinurijo, rhabdmiolizo in akutno ledvično odpoved) in je lahko življenjsko nevarno. Kadar se pri bolniku pojavi kombinacija takih simptomov in znakov, mora biti pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Če je treba, ga napotimo v bolnišnico, kjer mu hitro omogočimo ustrezno simptomatično zdravljenje. Po ustreznem pregledu lahko zdravljenje z zdravilom Madopar ponovno vpeljemo.

Bolnike moramo skrbno spremljati zaradi tveganja neželenih učinkov na psiho.

Levodopo povezujejo s somnolenco in obdobji nenadnega nastopa spanja. O nenadnem nastopu spanja med dnevnimi aktivnostmi, v nekaterih primerih brez opozorilnih znakov, so poročali zelo redko. Bolniki morajo biti o tem seznanjeni in svetovati jim je treba, da so med zdravljenjem z levodopo previdni pri vožnji in upravljanju s stroji. Bolniki, ki so izkusili somnolenco ali obdobja nenadnega začetka spanja ali oboje, se morajo izogibati vožnji in upravljanju strojev. Nadalje je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.7).

### *Motnje nadzora impulzivnega vedenja*

Bolnike je treba redno spremljati zaradi možnosti razvoja motenj nadzora impulzivnega vedenja. Bolnike in njihove svojce je treba opozoriti, da se lahko vedenjski simptomi motenj nadzora impulzivnega vedenja, vključno s patološkim hazardiranjem, povečanim libidom, čezmerno spolno aktivnostjo, kompulzivnim zapravljanjem ali kupovanjem, prenajedanjem in kompulzivnim hranjenjem, pojavijo pri bolnikih, zdravljenih z agonisti dopamina in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, ki vsebujejo levodopo, vključno z zdravilom Madopar. Če se pojavijo taki simptomi, je potreben premislek o nadaljnjem zdravljenju.

### *Maligni melanom*

Epidemiološke študije so pokazale, da imajo bolniki s Parkinsonovo boleznijo večje tveganje za razvoj melanoma kot splošna populacija (približno 2- do 6-krat večje). Ni jasno, ali je tveganje večje zaradi Parkinsonove bolezni ali drugi dejavnikov, kot je npr. uporaba levodope za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Zato bolnikom in zdravstvenim delavcem priporočamo, da med jemanjem zdravila Madopar za katero koli indikacijo redno spremljajo možen pojav melanomov. Najbolje bi bilo, da bi primerno usposobljen zdravnik (npr. dermatolog) redno opravljal preglede kože.

### *Splošna anestezija*

Če bolniki potrebujejo splošni anestetik, lahko z običajno shemo zdravljenja z zdravilom Madopar nadaljujemo kolikor dolgo pred operacijo lahko, razen pri anesteziji s halotanom. Pred splošno anestezijo s halotanom je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Madopar 12 do 48 ur pred operativnim posegom, saj se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z levodopo in benserazidom, pojavijo nihanja krvnega tlaka in aritmije ali oboje. Po operaciji zdravljenje z zdravilom Madopar nadaljujemo in odmerke postopno povečujemo do odmerkov, ki jih je bolnik dobival pred operacijo.

### *Laboratorijske preiskave*

Med zdravljenjem je treba redno ocenjevati jetrno, ledvično in srčno funkcijo ter kontrolirati hemogram.

Bolniki s sladkorno boleznijo morajo meriti sladkor v krvi pogosteje, odmerke peroralnih antidiabetikov pa prilagoditi koncentraciji sladkorja.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### *Farmakokinetične interakcije*

Sočasno jemanje antiholinergične učinkovine triheksifenidil s standardnimi oblikami zdravila Madopar zmanjša hitrost, ne pa obseg absorpcije levodope.

Železov sulfat zmanjša največje koncentracije levodope v plazmi in njeno površino pod krivuljo (AUC) za 30 do 50 %. Farmakokinetične spremembe, opažene med sočasnim jemanjem železovega sulfata, so klinično pomembne le za nekatere bolnike.

Metoklopramid zveča hitrost absorpcije levodope.

Domperidon lahko poveča biološko uporabnost levodope, kar je posledica zvečane absorpcije levodope v črevesu.

### *Farmakodinamične interakcije*

Nevroleptiki, opioidi in antihipertenzivi, ki vsebujejo reserpin, zavirajo učinek zdravila Madopar.

Simptomatska ortostatska hipotenzija se je pojavila pri sočasnem dajanju levodope in zaviralca dekarboksilaze bolnikom, ki so že prejeli antihipertenzive. Levodopo in benserazid je treba s previdnostjo uvesti pri bolnikih, ki prejema antihipertenzive. Treba je spremljati krvni tlak, da lahko prilagodimo odmerek katerega koli zdravila, če je treba.

Sočasna uporaba antipsihotikov z zaviralnimi učinki na dopaminske receptorje, še posebno D2-receptorske antagoniste, lahko nasprotuje učinku levodope in benserazida na zdravljenje parkinsonizma. Levodopa lahko zmanjša antipsihotični učinek teh zdravil. Ta zdravila je treba skupaj uporabljati s previdnostjo in bolnike skrbno spremljati glede izgube učinka zdravljenja in poslabšanja simptomov parkinsonizma.

Sočasno dajanje zdravila Madopar s simpatomimetiki (učinkovine, kot so adrenalin, noradrenalin, izoproterenol ali amfetamin, ki spodbujajo simpatični živčni sistem), lahko zveča njihove učinke, zato sočasno dajanje ni priporočljivo. Če je sočasna uporaba potrebna, je treba skrbno nadzorovati kardiovaskularni sistem in odmere simpatomimetika po potrebi zmanjšati.

Če morajo bolniki, ki prejemajo ireverzibilne (neselektivne) zaviralce MAO, nujno jemati zdravilo Madopar, mora med ukinitvijo zaviralcev MAO in začetkom jemanja zdravila Madopar miniti vsaj 14 dni. V nasprotnem primeru se lahko pojavijo neželeni učinki, kot npr. hipertenzivne krize (glejte poglavje 4.3). Selektivne zaviralce MAO-B (npr. selegilin in rasagilin) in selektivne zaviralce MAO-A (npr. moklobemid) smemo predpisati bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Madopar. Priporočljiva je ponovna določitev odmerka levodope glede na bolnikov odziv ob upoštevanju učinkovitosti in prenašanja. Kombinacija zaviralcev MAO-A in MAO-B je enakovredna neselektivnemu zaviranju MAO, zato je ne smemo dajati sočasno z zdravilom Madopar (glejte poglavje 4.3).

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, kot so antiholinergiki, amantadin, selegilin, bromokriptin in agonisti dopamina, je sprejemljivo, čeprav lahko take kombinacije zvečajo želene in tudi neželene učinke. Včasih je treba zmanjšati odmerek zdravila Madopar ali drugega zdravila. Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci COMT bo morda treba zmanjšati odmerek zdravila Madopar. Antiholinergikov ne smemo ukiniti takoj, ko se bolnik prične zdraviti z zdravilom Madopar, ker levodopa začne učinkovati šele čez nekaj časa.

#### *Interakcije z laboratorijskimi testi*

Levodopa lahko vpliva na številne diagnostične laboratorijske teste: za glukozo, kreatinin, kateholamine, sečno kislino.

Rezultati urinskih testov za ketonska telesa so lahko lažno pozitivni.

Coombsov test je lahko pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Madopar, lažno pozitiven.

#### *Interakcije s hrano*

Če zdravilo jemljemo skupaj z beljakovinsko bogatim obrokom, se lahko zmanjša njegov učinek. Levodopa je namreč velika nevtralna aminokislina, ki tekmuje z velikimi nevtralnimi aminokislinami iz beljakovin v hrani za transport preko sluznice želodca in krvno-možganske pregrade.

*Splošna anestezija s halotanom:* Zdravljenje z zdravilom Madopar je treba prekiniti 12 do 48 ur pred operativnim posegom, za katerega je potrebna splošna anestezija s halotanom. V nasprotnem primeru se lahko pojavi nihanje krvnega tlaka ali aritmija ali oboje.

Za splošno anestezijo z drugimi anestetiki glejte poglavje 4.4.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### *Nosečnost*

Zdravilo Madopar je med nosečnostjo kontraindicirano; prav tako pri ženskah, ki so v rodni dobi in ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.3). V študijah na živalih so ugotovili škodljive vplive, benserazid pa povezujejo s skeletnimi malformacijami pri podganah (glejte poglavje 5.3).

Pred zdravljenjem je za izključitev nosečnosti priporočljivo opraviti nosečnostni test.

Med zdravljenjem z zdravilom Madopar morajo ženske v rodni dobi uporabljati zanesljivo kontracepcijo.

Če ženska med jemanjem zdravila Madopar zanosi, mora zdravljenje z zdravilom Madopar prekiniti v skladu z navodilom zdravnika (glejte poglavje 4.3).

Varnost uporabe zdravila Madopar v času poroda ni bila dokazana.

### *Dojenje*

Varnost uporabe zdravila Madopar med dojenjem ni bila dokazana. Ker ni znano, ali benserazid prehaja v materino mleko, in ker ni mogoče izključiti pojava malformacij skeleta pri dojenčkih, bolnice, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Madopar, svojih otrok ne smejo dojeti (glejte poglavje 4.3).

### *Plodnost*

Študij plodnosti niso opravili.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Madopar ima lahko zaradi spodaj navedenih neželenih učinkov pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Pri posameznih bolnikih lahko zdravilo zmanjša psihofizično sposobnost za upravljanje vozil in strojev. Sposobnost za vožnjo mora oceniti zdravnik glede na osnovno bolezen in učinke zdravljenja. Bolnike, ki se zdravijo z levodopo in se pri njih pojavlja somnolenca ali nenadne epizode spanja ali oboje, moramo opozoriti, da se izogibajo vožnji in aktivnostim (npr. upravljanju strojev), kjer bi lahko njihova zmanjšana pozornost ogrozila njih same ali druge udeležence, dokler se takšne epizode in somnolenca ne pojavljajo več (glejte poglavje 4.4).

## **4.8 Neželeni učinki**

Po prihodu zdravila Madopar na trg so v spontanah poročilih in literaturi poročali o spodnjih neželenih učinkih (pogostnost ni znana, saj je iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Po pogostnosti lahko neželene učinke razvrstimo v naslednje skupine:

zelo pogosti:  $\geq 1/10$ ,

pogosti:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ,

občasni:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ,

redki: ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ),

zelo redki: ( $< 1/10.000$ ),

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| <b>Organski sistem</b>                | <b>Pogostnost</b> | <b>Neželeni učinki</b>                                  |
|---------------------------------------|-------------------|---|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema  | neznana           | hemolitična anemija                                     |
|                                       |                   | levkopenija   |
|                                       |                   | trombocitopenija  |
| Presnovne in prehranske motnje        | neznana           | zmanjšan apetit   |
| Psihiatrične motnje                   | neznana           | dopaminski disregulacijski sindrom                      |
|                                       |                   | zmedenost   |
|                                       |                   | depresija   |
|                                       |                   | agitacija*  |
|                                       |                   | anksioznost*  |
|                                       |                   | nespečnost*   |
|                                       |                   | halucinacije*   |
|                                       |                   | blodnje*  |
|                                       |                   | dezorientacija*   |
|                                       |                   | patološko hazardiranje                                  |
|                                       |                   | povečan libido  |
|                                       |                   | hiperseksualnost  |
|                                       |                   | kompulzivno nakupovanje                                 |
|                                       |                   | prenajedanje  |
| simptom motnje hranjenja              |                   |   |
| Bolezni živčevja                      | neznana           | agevzija (delna ali popolna izguba ali oslabitev okusa) |
|                                       |                   | disgevzija (občutek spremenjenega okusa v ustih)        |
|                                       |                   | diskinezija (horeatična in atetotična)                  |
|                                       |                   | nihanja terapevtskega odziva                            |
|                                       |                   | pojav "zmrznitve"                                       |
|                                       |                   | pojav pojemajočega odmerka                              |
|                                       |                   | pojav vklop-izklop                                      |
|                                       |                   | somnolenca  |
| nenaden nastop spanja                 |                   |   |
| sindrom nemirnih nog                  |                   |   |
| Srčne bolezni                         | neznana           | aritmija  |
| Žilne bolezni                         | neznana           | ortostatska hipotenzija                                 |
| Bolezni prebavil                      | neznana           | navzea  |
|                                       |                   | bruhanje  |
|                                       |                   | driska  |
|                                       |                   | obarvanje sline   |
|                                       |                   | obarvanje jezika  |
|                                       |                   | obarvanje zob   |
| obarvanje ustne sluznice              |                   |   |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | neznana           | zvišanje transaminaz                                    |
|                                       |                   | zvišanje alkalne fosfataze                              |
|                                       |                   | zvišanje gama-glutamiltransferaze                       |
| Bolezni kože in podkožja              | neznana           | pruritus  |
|                                       |                   | izpuščaj  |
| Bolezni sečil                         | neznana           | zvišanje sečnine v krvi                                 |
|                                       |                   | kromaturija   |

\* Ti neželeni učinki se lahko pojavijo še posebno pri starejših bolnikih in tistih, ki so take težave že imeli.

*Motnje nadzora impulzivnega vedenja:* Patološko hazardiranje, povečan libido, prekomerna spolna aktivnost, kompulzivno zapravljanje ali kupovanje, prenažedanje in kompulzivno hranjenje se lahko pojavijo pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, ki vsebujejo levodopo, vključno z zdravilom Madopar (glejte poglavje 4.4).

*Bolezni živčevja:* V poznejših fazah zdravljenja se lahko pojavi diskinezija (horeatična ali atetotična). Običajno jo lahko odpravimo ali omilimo z zmanjševanjem odmerka.

Pri dolgotrajnem zdravljenju se lahko pojavijo nihanja učinka. Ta vključujejo pojave "zmrznitve", pojemajočega odmerka in vklopa-izklopa, zato bolnikom prilagodimo odmerke in zdravilo dajemo v manjših posameznih odmerkih v krajših časovnih razmikih. S tem jih lahko odpravimo ali omilimo. Pozneje lahko zaradi doseganja večjega terapevtskega učinka odmerke ponovno postopoma povečamo.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z levodopo in benserazidom, se lahko pojavi somnolenca in zelo redko nenaden nastop spanja in zvečana zaspanost podnevi.

*Žilne bolezni:* Ortostatske motnje krvnega tlaka običajno odpravimo z zmanjšanjem odmerka zdravila Madopar.

*Bolezni prebavil:* Neželene gastrointestinalne učinke, ki se lahko pojavijo v zgodnjih fazah zdravljenja, lahko večinoma omilimo, če vzamemo zdravilo z nizkobeljakovinskim obrokom hrane ali tekočino ali če odmerke zdravila povečujemo počasi.

*Preiskave:* Včasih se lahko seč obarva rdeče ali potemni, če dlje stoji. Druge telesne tekočine ali tkiva se prav tako lahko obarvajo ali na njih nastanejo madeži, vključno s slino, jezikom, zobmi ali ustno sluznico.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### *Simptomi*

Simptomi prevelikega odmerjanja so podobni neželenim učinkom zdravila Madopar pri terapevtskih odmerkih, a so lahko bolj hudi. Preveliko odmerjanje lahko vodi do kardiovaskularnih neželenih učinkov (npr. srčnih aritmij), psihiatričnih motenj (npr. zmedenosti in nespečnosti), prebavnih težav (npr. navzee in bruhanja) in nenormalnih nenamernih gibov (glejte poglavje 4.8).

### *Zdravljenje*

Spremljati je treba bolnikove osnovne življenjske funkcije in vpeljati podpirne ukrepe glede na bolnikovo klinično stanje. Še posebno bodo bolniki verjetno potrebovali simptomatsko zdravljenje kardiovaskularnih učinkov (npr. z antiaritmiki) in učinkov na osrednji živčni sistem (npr. z respiratornimi stimulansi ali nevroleptiki).



## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki in dopaminergiki, oznaka ATC: N04BA02  
Zdravilo Madopar je kombinacija levodope in benserazida (zaviralca dekarboksilaze).

Bolnikom s parkinsonizmom v bazalnih ganglijah primanjkuje dopamina, ki deluje kot nevrottransmitor v možganih. Levodopa ali L-DOPA (3,4-dihidroksil l-fenilalanin) je intermediat v biosintezi dopamina. Levodopa (prekurzor dopamina) se uporablja kot predzdravilo za povečanje količine dopamina, ker lahko, v primerjavi z dopaminom, prehaja skozi krvno-možgansko bariero. Ko levodopa vstopi v osrednji živčni sistem, se pretvori v dopamin z aromatsko L-amino dekarboksilazo. Levodopa se v telesu z encimom dekarboksilazo hitro dekarboksilira v dopamin (v možganih in zunaj njih), zato se večina levodope razgradi, še preden doseže možgane. Dopamin, ki nastane periferno, zelo slabo prehaja skozi krvno-možgansko pregrado, poleg tega pa ima tudi neželene učinke. Benserazid zavira dekarboksilazo in zmanjša zunajmožgansko dekarboksilacijo. V terapevtskih odmerkih ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Kombinirano dajanje levodope in benserazida nadomesti pomanjkanje dopamina v možganih. Zdravilo Madopar je kombinacija levodope in benserazida v razmerju 4 : 1. Klinične študije in terapevtska uporaba so pokazali, da je to razmerje optimalno. Zdravilo Madopar je enako učinkovito kot bolj pogosti in večji odmerki levodope same, poleg tega ga bolniki veliko bolj prenašajo.

Disperzibilne tablete zdravila Madopar so posebej primerne za bolnike, ki imajo težave s požiranjem (disfagija) in za bolnike, ki potrebujejo obliko, pri kateri nastopi učinek hitreje (bolniki z jutranjo in popoldansko akinezijo ali bolniki, pri katerih nastopi delovanje počasneje in hitreje popusti).

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

##### *Standardne oblike*

Levodopa se večinoma absorbira v začetnem delu tankega črevesa, kjer je absorpcija neodvisna od mesta. Največje plazemske koncentracije doseže približno eno uro po zaužitju standardne oblike zdravila Madopar.

Največja koncentracija levodope v plazmi in obseg absorpcije levodope (AUC) se večata sorazmerno z odmerkom (50 do 200 mg levodope).

Jemanje s hrano zmanjša hitrost in obseg absorpcije levodope. Največja koncentracija levodope v plazmi je 30 % nižja in se pojavi pozneje, če standardno obliko zdravila Madopar zaužijemo z obrokom. Obseg absorpcije levodope je zmanjšan za 15 %.

##### *Oblike za pripravo peroralne suspenzije*

Farmakokinetični profil levodope po zaužitju disperzibilne tablete zdravila Madopar je podoben profilu po zaužitju standardne oblike zdravila Madopar, in sicer pri zdravih prostovoljcih, in tudi pri bolnikih s parkinsonizmom. Razlika je le v tem, da je čas za doseg največje koncentracije krajši pri disperzibilnih tabletah. Pri zaužitju suspenzije zdravila Madopar je med posamezniki v absorpciji manj razlik.

#### Porazdelitev

Levodopa prehaja sluznico želodca in krvno-možgansko pregrado z nasičenim transportnim sistemom. Ni vezana na plazemske beljakovine, njen volumen porazdelitve pa je 57 litrov. AUC levodope v cerebrospinalni tekočini dosega okrog 12 % AUC v plazmi.

V nasprotju z levodopo benserazid v terapevtskih odmerkih ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Kopiči se v glavnem v ledvicah, pljučih, tankem črevesu in jetrih.

## Biotransformacija

Znani sta dve glavni (dekarboksilacija in O-metilacija) in dve manj pogosti poti presnove levodope (transaminacija in oksidacija). Dekarboksilaza aromatskih aminokislin pretvori levodopo v dopamin. Glavna končna produkta te poti sta homovanilna kislina in dihidroksifenilacetna kislina. Katehol-O-metiltransferaza metilira levodopo v 3-O-metildopo, ki ima razpolovni čas izločanja približno 15 ur in se kopiči pri bolnikih, ki prejemajo terapevtske odmerke zdravila Madopar. Zmanjšana periferna dekarboksilacija levodope ob sočasnem jemanju benserazida se kaže v višjih plazemskih koncentracijah levodope in 3-O-metildope ter nižjih plazemskih koncentracijah kateholaminov (dopamin, noradrenalin) in fenolkarboksilnih kislin (homovanilna kislina, dihidroksifenilacetna kislina).

Benserazid se v črevesni sluznici in jetrih hidroksilira v trihidroksibenzilhidrazin. Ta presnovek je močan zaviralec dekarboksilaze aromatskih aminokislin.

## Izločanje

Ob perifernem zaviralcu dekarboksilaze, benserazidu, je razpolovni čas izločanja levodope približno 1,5 ure. Pri starejših bolnikih (65 do 78 let) je razpolovni čas izločanja približno 25 % daljši. Plazemski očistek levodope je 430 ml/min (7,17 ml/s).

Benserazid se skoraj v celoti izloča s presnovki, ki se večinoma izločajo s sečem (64 %), manjši del pa se jih izloči z blatom (24 %).

### *Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov*

Farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih z uremijo in jetrno okvaro ni.

Pri starejših bolnikih s Parkinsonovo boleznijo (starih 65 do 78 let) je razpolovni čas daljši, AUC pa večja za približno 25 % v primerjavi z mlajšimi bolniki (34 do 64 let). Statistično značilen učinek starosti je klinično zanemarljiv in je manjšega pomena za odmerjanje.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Zdravilo Madopar v Amesovem testu ni pokazalo mutagenosti. Študije kancerogenosti niso izvedli. Psi so v 12-mesečni študiji toksičnosti zdravilo Madopar v odmerku 75 mg/kg (15 mg/kg benserazida in 60 mg/kg levodope) prenašali dobro. Odmerki 150 mg/kg (30 mg/kg benserazida in 120 mg/kg levodope) so povzročili izgubo telesne mase in blage motnje jetrnega delovanja. Odmerki 300 mg/kg (60 mg/kg benserazida in 240 mg/kg levodope) so povzročili pogin živali in reverzibilno maščobno jetrno distrofijo. Vpliv na jetra so pripisali benserazidu. V kliničnih študijah pri terapevtskih odmerkih jetrnih toksičnosti niso opazili.

Po dajanju ponavljajočih odmerkov zdravila Madopar podganam so opazili skeletne malformacije, ki so jih pripisali benserazidu (glejte poglavje 4.6). Spremembe, ki se kažejo v epifiznem stiku, za odrasle ljudi niso pomembne, ker epifizni stik po puberteti ne vsebuje hrustanca. Pri psih skeletnih malformacij niso opazili.

Študije toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja so izvajali na podganah, miših in kuncih. Teratogenih učinkov niso opazili. Pri odmerkih, ki povzročijo toksične učinke pri samicah, je prišlo do intrauterinoga pogina ali zmanjšanja zarodkove mase ali obojega oziroma do zmanjšane sposobnosti zarodka za življenje. Učinki, pripisani toksičnim učinkom pri samicah, so se pojavili pri naslednjih odmerkih zdravila Madopar (1 del benserazida in 4 deli levodope):  $\geq 60$  mg/kg/dan pri kuncih,  $\geq 300$  mg/kg/dan pri podganah, pri miših pa ni bilo učinkov do največjega preskušane odmerka 400 mg/kg. Benserazid sam je povzročil podobne učinke v odmerku 24 mg/kg/dan pri kuncih in 720 mg/kg/dan pri podganah.

V študiji toksičnosti ponavljajočih odmerkov benserazida v odmerku 500 mg/kg/dan med dojenjem je prišlo do zakasnitve naraščanja telesne mase in povečane stopnje pogina pri mladih živalih. Ni jasno, ali so bili ti učinki posledica delovanja učinkovin ali pa so nastali zaradi sprememb pri samicah (premalo mleka, premalo pozornosti). Pri mladih živalih do sprememb skeleta ni prišlo. Tudi po ponavljajočih odmerkih benserazida v odmerkih 200 mg/kg/dan med zadnjo fazo brejosti niso opazili sprememb skeleta.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

citronska kislina (E330)  
koruzni škrob, predgelirani  
celuloza, mikrokristalna (E460)  
magnezijev stearat (E572)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Steklenico shranjujte tesno zaprto.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Škatla s steklenico s 30 tabletami. Steklenica, v kateri je blazinica iz bombaža/viskoze, iz rumenkasto rjavega stekla in z zaporko iz PE (polietilena) s sušilnim sredstvom silikagel.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13G, 1000 Ljubljana

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/96/00958/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20.12.1996

Datum zadnjega podaljšanja: 19.12.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

4.11.2020