

## 1. IME ZDRAVILA

Madopar 100 mg/25 mg tablete

Madopar 200 mg/50 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena tableta zdravila Madopar 200 mg/50 mg vsebuje 200 mg levodope in 50 mg benserazida (v obliki 57 mg benserazidijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Tablete zdravila Madopar 100 mg/25 mg so okrogle oblike, bikonveksne, svetlo rdeče barve, z drobnimi pikicami ter z razdelilno zarezo na obeh straneh. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Tablete zdravila Madopar 200 mg/50 mg so okrogle oblike, ploščate, svetlo rdeče barve, z drobnimi pikicami ter z napisom RO-C-HE na treh četrтинah in heksagonom na eni četrтинi tablete, ki jih ločuje razdelilna zareza. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje Parkinsonove bolezni.

### 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 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*

Povprečni vzdrževalni odmerek znaša eno 100 mg/25 mg 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.

Bolnikom, pri katerih so nihanja učinka čez dan zelo velika (fenomen vklop-izklop) dajemo manjše posamezne odmerke v krajših časovnih razmikih.

Bolnike moramo skrbno spremljati zaradi tveganja neželenih psihičnih učinkov.

#### *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. Farmakokinetičnih podatkov o uporabi levodope pri bolnikih z jetrno okvaro ni na voljo.

##### *Način uporabe*

Zdravilo Madopar je treba zaužiti s tekočino najmanj 30 minut pred obrokom ali 1 uro po njem, kadar je mogoče. Neželene gastrointestinalne učinke, ki se lahko pojavijo predvsem na začetku zdravljenja, lahko omilimo z jemanjem zdravila Madopar z manjšimi prigrizki (npr. piškoti) ali s tekočino oziroma s počasnim povečevanjem odmerka.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov.
- Glavkom z ozkim zakotjem (lahko ga dajemo bolnikom z glavkomom s širokim zakotjem, če jim redno merimo očesni tlak).
- Psihiatrične motnje s psihotičnimi simptomi.
- Srčne bolezni.
- Huda ledvična (razen bolniki na dializi) ali jetrna odpoved ali odpoved endokrinih žlez.
- Zdravila Madopar ne dajemo bolnikom, ki so mlajši od 25 let (skeletni razvoj mora biti končan).
- Zdravila Madopar ne smemo jemati skupaj z ireverzibilnimi (neselektivnimi) zaviralci monoaminooksidaze (MAO), npr. fenelzinom in tranilciprominom. 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).
- Zdravila Madopar med nosečnostjo ali pri uporabi neučinkovite kontracepcije ne smemo jemati (glejte poglavje 4.6). Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom Madopar zanosi, je treba zdravljenje prekiniti (v skladu z zdravnikovim nasvetom).
- Bolnice med jemanjem zdravila Madopar ne smejo dobiti (glejte poglavje 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri posameznikih se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije.

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

Depresija je lahko del klinične slike bolnikov s Parkinsonovo boleznijo in se lahko pojavi tudi pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Madopar.

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

Med zdravljenjem je priporočljivo redno meriti jetrno funkcijo in kontrolirati hemogram. Med dolgotrajnim zdravljenjem moramo hemogram ter ledvično in jetrno delovanje občasno kontrolirati. Bolniki s sladkorno boleznijo morajo meriti sladkor v krvi pogosteje, odmerke peroralnih antidiabetikov pa prilagoditi koncentraciji sladkorja.

Če bolniki, ki prejemajo levodopo, 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. V nasprotnem primeru se lahko pri bolnikih pojavijo nihanja krvnega tlaka, aritmije ali oboje. Po operaciji zdravljenje z zdravilom Madopar nadaljujemo in odmerke postopno povečujemo do odmerkov, ki jih je bolnik dobival pred operacijo.

Zdravljenja z zdravilom Madopar ne smemo naglo prekiniti. Pri nagli prekinitvi jemanja pripravkov, ki vsebujejo levodopo, občasno poročajo o stanju, ki je podobno nevroleptičnemu malignemu sindromu (povišana telesna temperatura, mišična rigidnost, možne psihične spremembe in zvišanje serumske kreatinin-fosfokinaze) 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.

Levodopo povezujejo z 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 s stroji. Nadalje je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.7).

Majhna podskupina bolnikov s Parkinsonovo boleznijo ima kognitivne in vedenjske motnje, ki jih lahko pripišemo jemanju povišanih odmerkov zdravil, ki močno presegajo potrebne za zdravljenje motoričnih motenj in so v neskladju z zdravnikovim nasvetom.

#### *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, prekomerno spolno aktivnostjo, kompulzivnim zapravljanjem ali kupovanjem, prenajedanjem in kompulzivnim hranjenjem, pojavijo pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, ki vsebujejo levodopo, vključno z zdravilom Madopar. Če se pojavijo taki simptomi, je potreben premislek glede nadaljnjega zdravljenja.

## **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 levodopine koncentracije 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.

Med levodopo in bromokriptinom, amantadinom, selegilinom in domperidonom ni farmakokinetičnih interakcij.

### *Farmakodinamične interakcije*

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

Če morajo bolniki, ki prejemajo ireverzibilne (neselektivne) zaviralce MAO (npr. fenelzin in tranilcipromin), 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.

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). Zdravila Madopar ne smemo jemati sočasno s simpatikomimetiki (učinkovine, kot so adrenalin, noradrenalin, izoproterenol ali amfetamin, ki spodbujajo simpatični živčni sistem), ker lahko levodopa zveča njihove učinke. Bolnike, ki hkrati jemljejo zdravilo Madopar in simpatikomimetike, moramo skrbno nadzorovati in po potrebi zmanjšati odmerke simpatikomimetikov.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, kot so antiholinergiki, amantadin 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.

Levodopa lahko kemično vpliva na številne diagnostične laboratorijske teste (za glukozo, kreatinin, kateholamine, sečno kislino). Coombsov test je lahko pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Madopar, lažno pozitiven.

Če zdravilo jemljemo skupaj s proteinsko bogatim obrokom, se lahko zmanjša njegov učinek.

*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. V študijah na živalih so ugotovili škodljive vplive, benserazid pa povezujejo s skeletnimi malformacijami pri podganah (glejte poglavje 5.3). Če ženska med jemanjem zdravila Madopar zanosi, mora zdravljenje z zdravilom Madopar prekiniti (glejte poglavje 4.3).

##### *Dojenje*

Bolnice med jemanjem zdravila Madopar ne smejo dojiti (glejte poglavje 4.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Madopar ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji.

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 nenadni napadi 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 takšni napadi ne izginejo.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti, zato so neželeni učinki razvrščeni samo po organskih sistemih.

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema:* Redko se lahko pojavijo hemolitična anemija, prehodna levkopenija in trombocitopenija.

*Presnovne in prehranske motnje:* Poročali so o anoreksiji.

*Psihotrične motnje:* Depresija je lahko del klinične slike bolnikov s Parkinsonovo boleznijo in se lahko pojavi pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Madopar.

Vznemirjenost, občutek strahu, nespečnost, halucinacije, blodnje in začasne dezorientacije se lahko občasno pojavijo pri starejših bolnikih in pri tistih, ki so take neželene učinke že imeli.

Patološko hazardiranje, povečan libido, prekomerna spolna aktivnost, kompulzivno zapravljanje ali kupovanje, prenašanje 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 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

*Bolezni živčevja:* Poročali so o posameznih primerih delne ali popolne izgube ali spremembe okusa. V poznejših fazah zdravljenja se lahko pojavijo nehotni gibi (horeatični ali atetotični). Običajno jih lahko omilimo ali odpravimo z zmanjševanjem posameznega odmerka.

Pri dolgotrajnem zdravljenju se lahko pojavijo nihanja učinka (pojav pojemajočega odmerka in vklop-izklop), zato bolnikom dajemo manjše posamezne odmerke v krajših časovnih razmikih. Pozneje lahko zaradi doseganja večjega terapevtskega učinka odmerke ponovno postopoma povečamo.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Madopar, se lahko pojavi somnolenca in zelo redko nenaden nastop spanja in zvečana somnolenca podnevi.

*Srčne bolezni:* Občasno se lahko pojavijo motnje srčnega ritma.

*Žilne bolezni:* Občasno se lahko pojavijo spremembe krvnega tlaka (ortostatska hipotenzija). Motnje krvnega tlaka običajno odpravimo z zmanjšanjem odmerka zdravila Madopar.

*Bolezni prebavil:* Pri jemanju zdravila Madopar se lahko pojavijo navzea, bruhanje in driska. Neželene gastrointestinalne učinke, ki se lahko pojavijo v zgodnjih fazah zdravljenja, lahko večinoma omilimo, če vzamemo zdravilo med manjšim obrokom ali po njem, z dovolj tekočine, ali če odmerke zdravila povečujemo počasi.

*Bolezni kože in podkožja:* Redko se lahko pojavijo alergijske kožne reakcije, kot sta srbež in izpuščaj.

*Preiskave:* Krvne preiskave lahko pokažejo prehodno zvišanje jetrnih encimov in zvečano aktivnost alkalne fosfataze. Poročali so o zvišanju gama-glutamiltransferaze.

Opazili so povišane vrednosti dušika v plazmi.

Včasih se lahko seč obarva rdeče ali potemni, če dlje stoji.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### *Simptomi*

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

### *Zdravljenje*

Spremljati je treba bolnikove osnovne življenjske funkcije in vpeljati podporne 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: NO4BA02.

Bolnikom s parkinsonizmom v bazalnih ganglijah primanjkuje dopamina, ki deluje kot neurotransmitor

v možganih. Levodopa ali L-DOPA (3,4-dihidroksil l-fenilalanin) je intermediat v biosintezi dopamina. Levodopa (prekursor dopamina) se uporablja kot predzdravilo za povečanje količine dopamina, ker lahko, za razliko od dopamina, prečka 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.

## **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 (50–200 mg levodope).

Jemanje s hrano zmanjša hitrost in obseg absorpcije levodope. Največja koncentracija levodope v plazmi je 30 % nižja in se pojavi pozneje v primeru, da 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 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.

### ***Presnova***

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 akumulira 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. V 12-mesečni študiji toksičnosti so zdravilo Madopar v odmerku 75 mg/kg (15 mg/kg benserazida in 60 mg/kg levodope) psi dobro prenašali. Odmerki 150 mg/kg (30 mg/kg benserazida in 120 mg/kg levodope) so povzročili izgubo telesne mase in blage motnje delovanja jeter. Odmerki 300 mg/kg (60 mg/kg benserazida in 240 mg/kg levodope) so povzročili pogin živali in reverzibilno maščobno distrofijo jeter. 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 intrauterinega 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**

- manitol (E421),
- kalcijev hidrogenfosfat, brezvodni,
- celuloza, mikrokristalna (E460),
- koruzni škrob, predgelirani,
- krospovidon,
- etilceluloza (E462),
- rdeči železov oksid (E172),
- silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551),
- natrijev dokusat in
- magnezijev stearat (E572).

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Madopar 100 mg/25 mg tablete: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Madopar 200 mg/50 mg tablete: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla s steklenico s 100 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**

Roche farmacevtska družba d.o.o., Vodovodna cesta 109, 1000 Ljubljana

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

100 mg/25 mg tablete: 5363-I-2347/11

200 mg/50 mg tablete: 5363-I-2348/11

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

19.12.2011

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

05.12.2012