

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Madopar HBS 100 mg/25 mg prolonged-release capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула Мадопар HBS 100 mg/25 mg съдържа 100,0 mg леводопа (*levodopa*) и 25 mg бензеразид (*benserazide*) (като бензеразидов хидрохлорид).

Помощни вещества с известно действие: съдържа хидрогенирано растително масло и манитол.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула с удължено освобождаване.

Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване са със сивосиньо, непрозрачно тяло и тъмнозелено, непрозрачно капаче, с надпис ROCHE.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на всички стадии на болестта на Паркинсон.

Пациенти с флукуации, свързани с плазмените концентрации на леводопа или с времето на приложение, напр. влошаване в края на дозовия период или с „off-ефекти“, е по-вероятно да имат полза от преминаване към лечение с Мадопар HBS.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни, включително и пациенти в старческа възраст

Дозировката и начинът на приложение варират значително и трябва да се титрират според нуждите на отделния пациент.

Дозировка

Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване трябва винаги да се поглъщат цели, без да се дъвчат, за предпочитане с малко вода. Те може да се приемат със или без храна, но трябва да се избягват антиацидните средства. Мадопар трябва да се приема по възможност 30 минути преди или един час след хранене. Нежеланите ефекти от страна на стомашно-чревния тракт, които може да възникнат главно в началните етапи на лечението, могат да бъдат контролирани в голяма степен, когато Мадопар се приема с нископротеинова закуска (напр. бисквити) или течности, или когато дозата бавно се увеличава.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. №	20030139
Разрешение №	63765 / 11-09-2023
BG/MA/MP	/
Одобрение №	/



Съобщават се положителни резултати при пациенти с нощно обездвижване след постепенно увеличаване на последната вечерна доза до две твърди капсули Мадопар HBS 100 mg/25 mg с удължено освобождаване преди лягане.

Пациенти, които не се лекуват в момента с леводопа

При пациенти с леко до умерено изразено заболяване препоръчителната начална доза е една твърда капсула Мадопар HBS 100 mg/25 mg с удължено освобождаване, три пъти дневно, по време на хранене. По правило, поради намалената бионаличност ще са необходими по-високи дози Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване в сравнение с конвенционалните комбинации на леводопа с инхибитор на декарбоксилазата. Началната доза не трябва да надхвърля 600 mg дневно.

Някои пациенти може да се нуждаят от допълнителна доза конвенционален Мадопар или диспергиращ се Мадопар заедно с първата сутрешна доза Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване за компенсиране на по-постепенното начало на ефекта при лекарствената форма с удължено освобождаване.

При лош отговор към Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване при обща дневна доза Мадопар HBS плюс допълнителния конвенционален Мадопар, съответстваща на 1 200 mg леводопа, приложението на Мадопар HBS трябва да се преустанови и да се помисли за алтернативно лечение.

Пациенти, които в момента се лекуват с леводопа

Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване трябва да замени стандартното лечение с леводопа-инхибитор на декарбоксилазата, като се използва една твърда капсула Мадопар HBS на 100 mg леводопа. Например, ако пациентът преди това е получавал дневни дози от 200 mg леводопа с инхибитор на декарбоксилазата, тогава лечението трябва да започне с две твърди капсули Мадопар HBS. Терапията трябва да продължи със същата честота на дозиране както преди това.

Установено е, че с Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване е подходящо 50% увеличение на дневната доза на леводопа в сравнение с предишната терапия. Дозата трябва да се титрира през 2 до 3 дни, като се прилага увеличение на дозата на Мадопар HBS твърди капсули и се предвиди период до 4 седмици за оптимизиране на дозата.

Пациентите, които вече прилагат лечение с леводопа, трябва да знаят, че тяхното състояние може първоначално да се влоши до установяване на оптималната схема на дозиране. През началния период на коригиране на дозата се препоръчва внимателно лекарско наблюдение на пациента.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата при пациенти под 25-годишна възраст и поради това липсват препоръки за дозиране на Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване при деца.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага понижаване на дозата при леко или умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2).



Пациенти с чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на Мадопар при пациенти с чернодробно увреждане не са установени (вж. точки 4.3 и 5.2).

Начин на приложение

Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване са предназначени за перорално приложение. Капсулите трябва да се поглъщат цели, с малко количество течност. Трябва да се избягва едновременното им приложение с антиацидни лекарства (вж. точка 4.5). Мадопар HBS капсули могат да се приемат със или без храна (вж. точка 4.5). Нежеланите реакции от страна на стомашно-чревния тракт, които може да възникнат главно в началните етапи на лечението, могат да бъдат контролирани в голяма степен, когато Мадопар се приема с нископротеинова закуска (напр. бисквити) или течности, или когато дозата бавно се увеличава.

4.3 Противопоказания

Мадопар е противопоказан при:

- пациенти с известна свръхчувствителност към леводопа или бензеразид, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- пациенти, получаващи неселективни инхибитори на моноаминооксидазата (MAO), поради риск от хипертонична криза (вж. точка 4.4). Селективните MAO-B инхибитори (напр. селегилин и разагилин) или селективните MAO-A инхибитори (напр. моклобемид) не са противопоказани. Комбинация от MAO-A и MAO-B инхибитори е равностойна на неселективно-MAO-инхибиране и поради това тази комбинация не трябва да се използва едновременно с леводопа-бензеразид (вж. точка 4.5).
- пациенти със закритоъгълна глаукома (той може да се прилага при откритоъгълна глаукома, ако вътреочното налягане остане под контрол); тежки психоневрози или психози; с декомпенсирана ендокринна (напр. феохромоцитом, хипертиреозидизъм, синдром на Cushing), бъбречна (с изключение на пациенти със синдром на неспокойните крака (RLS), които са на диализа) или чернодробна функция; сърдечни заболявания (напр. тежки сърдечни аритмии и сърдечна недостатъчност).
- пациенти под 25-годишна възраст (развитието на скелета трябва да е приключило).
- бременни жени или жени с детороден потенциал при отсъствие на адекватна контрацепция (вж. точка 4.6). Ако настъпи бременност при жена, която приема Мадопар, лекарството трябва да се преустанови (според преценката на лекуващия лекар);
- пациенти, алергични към фъстъци или соя (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност може да възникнат при лица, които са предразположени.

Предупреждения, свързани с неврологични и психиатрични ефекти

Лечението с Мадопар не трябва да се преустановява внезапно. Внезапното преустановяване на лечението с лекарството може да доведе до невролептичен малигненоподобен синдром, който може да бъде животозастрашаващ (хиперпирексия и мускулна скованост, вероятност от промени в психологичното състояние и повишение на серумната креатин фосфокиназа, като в тежки случаи допълнителните признаци може да включват миоглобинурия, рабдомиолиза и остра бъбречна недостатъчност). При проява на комбинация от такива симптоми и признаци пациентът трябва да



бъде поставен под лекарско наблюдение, а при необходимост - и в болнични условия и да му се приложи бързо и подходящо симптоматично лечение. То може да включва възобновяване на лечението с Мадопар, след като бъде направена съответната оценка на състоянието.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за възможни нежелани психиатрични симптоми. Депресията може да бъде част от клиничната картина на пациенти с болестта на Паркинсон и RLS, а може също да възникне и при пациенти, лекувани с Мадопар. Всички пациенти трябва да се наблюдават внимателно за психологични промени и депресия със или без суицидни намерения.

Приложението на леводопа е било свързано със сънливост и епизоди на внезапни пристъпи на сън. Внезапно настъпване на сън по време на дневната дейност, в някои случаи без това да се осъзнава и без предупредителни признаци, се съобщава много рядко. Пациентите трябва да са уведомени за това и да бъдат съветвани да внимават, когато шофират или работят с машини по време на лечение с леводопа. Пациентите, които са имали пристъп на сънливост и/или епизод на внезапно настъпване на сън, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. Може да се обмисли допълнително намаление на дозата или прекратяване на лечението (вж. точка 4.7).

Допаминаргични лекарства: Пациентите трябва редовно да се проследяват за развитие на нарушения на контрола на импулсите. Пациентите и хората, които се грижат за тях, трябва да знаят, че може да се появят поведенчески симптоми на нарушения на контрола на импулсите като патологична страст към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене или купуване, склонност към преяждане и компулсивно хранене при пациенти, лекувани с допаминови агонисти за болест на Паркинсон. При развитие на такива симптоми се препоръчва преразглеждане на лечението. Не е установена причинно-следствена връзка между приложението на Мадопар, който не е допаминов агонист, и тези събития. Все пак се препоръчва повишено внимание, тъй като Мадопар е допаминаргично лекарство.

Предупреждения, свързани с очни ефекти

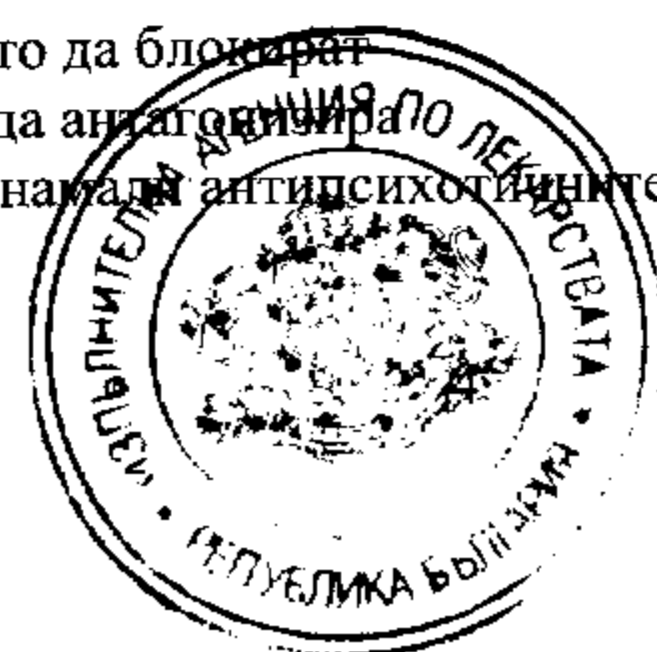
Препоръчително е при пациенти с откритоъгълна глаукома да се извършва редовно измерване на вътреочното налягане, тъй като теоретично леводопа може да повиши вътреочното налягане.

Предупреждения, свързани с взаимодействия

Ако се налага обща анестезия, обичайното лечение с Мадопар трябва да се продължи колкото е възможно по-скоро след хирургичната интервенция, освен в случай на приложение на халотан. При обща анестезия с халотан приемът на Мадопар трябва да се преустанови 12-48 часа преди операцията, тъй като може да възникнат колебания в артериалното налягане и/или аритмия при пациенти, които се лекуват с Мадопар. Лечението с Мадопар може да се възобнови след операцията, като дозата трябва да се увеличава постепенно до достигане на предоперативното ниво.

Ако Мадопар трябва да се прилага при пациенти, получаващи необратими неселективни MAO инхибитори, трябва да има интервал най-малко 2 седмици между спирането на MAO-инхибитора и началото на лечението с Мадопар. В противен случай има вероятност да се появят нежелани реакции като хипертонична криза (вж. точки 4.3 и 4.5).

Едновременното приложение на антипсихотици, притежаващи свойството да блокират допаминовите рецептори, особено D2-рецепторните антагонисти, може да антагонизира антипаркинсоновите ефекти на леводопа-бензеразид. Леводопа може да намали антипсихотичните



ефекти на тези лекарства. Едновременното приложение на такива лекарства трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.5).

Мадопар не трябва да се прилага едновременно със симпатикомиметици (като епинефрин, норепинефрин, изопротеренол или амфетамин), тъй като леводопа може да потенцира техните ефекти. В случай, че е необходимо едновременно приложение, трябва да се извършва стриктно наблюдение на сърдечносъдовата система и може да се наложи намаляване на дозата на симпатикомиметиците (вж. точка 4.5).

Когато се започва адювантно лечение с инхибитор на COMT, може да се наложи намаление на дозата на Мадопар.

Лечението с антихолинергични лекарства не трябва да се преустановява внезапно, когато се започва терапия с Мадопар, тъй като трябва да мине известно време, преди да започне ефектът на леводопа.

Комбинирането с други антипаркинсонови лекарства като антихолинергични лекарства, амантадин, селегилин, бромокриптин и допаминови антагонисти е допустимо, въпреки че може да се засилят както желаните, така и нежеланите реакции от лечението. Може да се наложи да се намали дозировката на Мадопар или на другите вещества (вж. точка 4.5).

Лабораторни тестове

Необходимо е редовно проследяване на чернодробната, бъбречната и сърдечносъдовата функция, и на броя на кръвните клетки по време на лечението (вж. точка 4.8).

На пациентите с диабет трябва да се изследва често кръвната захар, като дозата на антидиабетните лекарства трябва да се коригира в съответствие с нивата на кръвната захар.

Трябва да се подходи с внимание, когато леводопа-бензеразид се прилага при пациенти с предшестващи нарушения на коронарните артерии, сърдечни аритмии или сърдечна недостатъчност (вж. също точка 4.3). Сърдечната функция трябва да се проследява особено внимателно при такива пациенти, когато започва лечението и след това редовно по време на лечението.

Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите с рискови фактори (напр. хора в старческа възраст, едновременно приложение на антихипертензивни лекарства или други лекарства с ортостатичен потенциал) или с анамнеза за ортостатична хипотония, особено в началото на лечението или при увеличаване на дозата. Има съобщения, че леводопа-бензеразид индуцира намаление на броя на кръвните клетки (напр. хемолитична анемия, тромбоцитопения и левкопения). В няколко случая се съобщава за агранулоцитоза и панцитопения, при които връзката с леводопа-бензеразид не е установена, но не може да се изключи напълно. Поради това, по време на лечението трябва да се извършва периодична оценка на кръвната картина.

Синдром на допаминова дисрегулация (DDS)

Мадопар може да индуцира синдром на допаминова дисрегулация в резултат на прекомерна употреба на продукта. Малък брой пациенти страдат от когнитивни и поведенчески разстройства, които могат да бъдат пряко свързани с приема на увеличаващи се количества от лекарството въпреки съвета на лекаря и които значително надхвърлят дозите, необходими за лечение на двигателните им нарушения.

Злокачествен меланом



Епидемиологичните проучвания показват, че пациентите с болестта на Паркинсон са изложени на по-висок риск от развитие на меланом в сравнение с общата популация (приблизително 2-6 пъти по-висок). Не е ясно дали наблюдаваният повишен риск се дължи на болестта на Паркинсон или на други фактори като леводопа, която се използва за лечение на заболяването. Поради това е препоръчително пациентите и лекарите редовно да следят за меланом, когато леводопа-бензеразид се използва за каквото и да е показание. В идеалния случай трябва да се извършват периодични кожни прегледи от лица с подходяща квалификация (напр. дерматолози).

Хидрогенирано соево масло

Мадопар съдържа хидрогенирано растително масло, получено от хидрогенирано соево масло. Да не се използва при пациенти с алергия към фъстъци или соя (вж. точка 4.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Едновременното приложение на антихолинергичното лекарство трихексифенидил със стандартна лекарствена форма на Мадопар понижава скоростта, но не и степента на абсорбция на леводопа. Трихексифенидил, когато се прилага едновременно с Мадопар HBS, не повлиява фармакокинетиката на леводопа.

Едновременното приложение на антиациди с Мадопар HBS намалява степента на абсорбцията на леводопа с 32%.

Железният сулфат намалява максималната плазмена концентрация и AUC на леводопа с 30-50%. Фармакокинетичните промени, наблюдавани по време на едновременно лечение с железен сулфат, изглежда са клинично значими при някои, но не при всички пациенти.

Метоклопрамид засилва скоростта на абсорбция на леводопа.

Домперидон може да увеличи бионаличността на леводопа поради повишена абсорбция на леводопа в червата.

Фармакодинамични взаимодействия

Невролептици, опиати и антихипертензивни лекарства, които съдържат резерпин, потискат действието на Мадопар.

Ако Мадопар се приема от пациенти, получаващи необратими неселективни MAO-инхибитори, трябва да се предвиди интервал поне от 2 седмици между преустановяването на MAO-инхибитора и началото на лечението с Мадопар. В противен случай е възможно да възникнат нежелани ефекти като хипертонична криза (вж. точка 4.3). Селективните MAO-B инхибитори, като селегилин и разагилин, и селективните MAO-A инхибитори, като моклобемид, могат да бъдат предписвани на пациенти, които се лекуват с Мадопар. Препоръчва се да се промени дозата на леводопа в съответствие с индивидуалното състояние на пациента както по отношение на ефикасността, така и на поносимостта към лекарството. Комбинация от MAO-A и MAO-B инхибитори е равностойна на неселективно-MAO-инхибиране и поради това тази комбинация не трябва да се използва едновременно с Мадопар (вж. точка 4.3).



Мадопар не трябва да се приема едновременно със симпатикомиметици (такива като епинефрин, норепинефрин, изопротеренол или амфетамин, които стимулират симпатиковата нервна система), тъй като леводопа може да засили техните ефекти. В случай, че едновременното приложение се окаже необходимо, много е важно да се наблюдава стриктно реакцията на сърдечносъдовата система, а дозата на симпатикомиметиците може да се наложи да бъде намалена.

Комбинирането с антихолинергични лекарства, амантадин, селегилин, бромокриптин и допаминови агонисти е допустимо, въпреки че може да се засилят както желаните, така и нежеланите реакции от лечението. Може да се наложи да се намали дозировката на Мадопар или на другото лекарство.

Когато се започва адювантно лечение с инхибитор на COMT, може да се наложи намаление на дозата на Мадопар.

Лечението с антихолинергични лекарства не трябва да се преустановява внезапно, когато се започва терапия с Мадопар, тъй като трябва да мине известно време, преди да започне ефектът на леводопа.

Когато комбинации от леводопа и инхибитор на декарбоксилазата са добавени към лечение на пациенти, които вече получават антихипертензивни лекарства, възниква симптоматична ортостатична хипотония. Леводопа-бензеразид трябва да се прилага внимателно при пациенти, получаващи антихипертензивни лекарства. Трябва да се проследява артериалното налягане, за да може евентуално да се коригира дозата на всяко едно от лекарствата, ако се наложи.

Едновременното приложение на антипсихотици със свойства на блокиране на допаминовите рецептори, особено антагонисти на D2-рецепторите, могат да антагонизират антипаркинсоновите ефекти на леводопа-бензеразид. Леводопа може да намали антипсихотичните ефекти на тези лекарства. Едновременното приложение на тези лекарства трябва да става с повишено внимание.

Обща анестезия с халотан: приемът на Мадопар трябва да се преустанови 12-48 часа преди хирургична операция, която изисква обща анестезия с халотан, тъй като може да възникнат колебания в артериалното налягане и/или аритмия.

Относно обща анестезия с други анестетици, вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Взаимодействия с лабораторни тестове

Леводопа може да повлияе резултатите от лабораторни изследвания, включително тестове за катехоламини, креатинин, пикочна киселина и глюкозурия. Резултатите от тестовете на урината могат да бъдат фалшиво-положителни за наличието на кетотела.

Тестът на Coombs може да даде фалшиво-положителен резултат при пациенти, които приемат Мадопар.

Взаимодействия с храна

Когато Мадопар с незабавно освобождаване на лекарството се приема с храна, богата на протеини, се наблюдава намаляване на ефекта му. Няма данни за влиянието на храната върху ефективността на Мадопар капсули с удължено освобождаване.



Леводопа е голяма неутрална аминокиселина и се конкурира с големите неутрални аминокиселини от протеините в храната за транспорт през стомашната лигавица и кръвно-мозъчната бариера.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитета (вж. точка 5.3).

Бременност

Лечението с Мадопар е противопоказано при бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точки 4.3 и 5.3).

Препоръчва се провеждането на тест за бременност преди започване на лечението, за да се изключи бременност. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Мадопар.

Ако настъпи бременност при жена, приемаща Мадопар, приложението на лекарството трябва да се преустанови (както е препоръчано от лекуващия лекар).

Безопасната употреба на Мадопар по време на раждане не е установена.

Кърмене

Не е установена безопасната употреба на Мадопар по време на кърмене.

Не е известно дали бензеразид се екскретира в кърмата. Майки, при които се налага лечение с Мадопар, не трябва да кърмят, защото не може да се изключи възможността от възникване на скелетни малформации при бебетата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Мадопар може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Пациентите, които се лекуват с леводопа и получат сънливост и/или епизоди на внезапно настъпване на сън, трябва да са предупредени да се въздържат от шофиране или участие в дейности, при които нарушената бдителност може да изложи тях или други хора на риск от сериозно нараняване или смърт (напр. работа с машини), до отзвучаването на такива рецидивиращи епизоди и на сънливостта (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Таблично представяне на нежеланите реакции

Изчисляването на съответната категория честота за всяко нежелано събитие се основава на следната конвенция: много чести: $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$; редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Следните нежелани реакции са установени при постмаркетинговата употреба на Мадопар (Таблица 1) въз основа на спонтанни съобщения и съобщения от литературни източници.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговата употреба

Нарушения на кръвта и лимфната система	
с неизвестна честота	Хемолитична анемия
	Преходна левкопения
	Тромбоцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето	
с неизвестна честота	Намален апетит
Психични нарушения	
с неизвестна честота	Синдром на допаминова дисрегулация
	Състояние на объркване
	Депресия
	Възбуда*
	Тревожност*
	Безсъние*
	Халюцинации*
	Налудности*
	Дезориентация*
	Патологична страст към хазарт
	Повишено либидо
	Хиперсексуалност
	Компулсивно пазаруване
	Преяждане
Симптом на нарушено хранене	
Нарушения на нервната система	
с неизвестна честота	Агеузия
	Дизгеузия
	Дискинезия (хореiformна и атетозна)
	<i>Флуктуации в терапевтичния отговор:</i>
	- Феномен на замръзване
	- Влошаване в края на дозата
	- „on-off” ефект
	Сънливост
Синдром на неспокойните крака	
Внезапно заспиване	
Сърдечни нарушения	
с неизвестна честота	Аритмия
Съдови нарушения	
с неизвестна честота	Ортостатична хипотония
Стомашно-чревни нарушения	
с неизвестна честота	Гадене
	Повръщане
	Диария
	Промяна в цвета на слюнката



	Промяна в цвета на езика
	Промяна в цвета на зъбите
	Промяна в цвета на устната лигавица
Хепатобилиарни нарушения	
с неизвестна честота	Повишени трансаминази
	Повишена алкална фосфатаза
	Повишена гама-глутамилтрансфераза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
с неизвестна честота	Сърбеж
	Обрив
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
с неизвестна честота	Повишена урея в кръвта
	Хроматурия

* Тези събития може да възникнат особено при пациенти в старческа възраст и при пациенти с анамнеза за такива нарушения.

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система: Има съобщения за хемолитична анемия, преходна левкопения и тромбоцитопения. При всяко продължително лечение с лекарства, съдържащи леводопа, трябва периодично да се проследяват броят на кръвните клетки и чернодробната, и бъбречната функция.

Психични нарушения: Депресията може да е част от клиничната картина при пациенти с болест на Паркинсон, но може да се наблюдава и при пациенти, лекувани с Мадопар. Възбуда, тревожност, безсъние, халюцинации, налудности и временна дезориентация може да възникнат главно при пациенти в старческа възраст и при пациенти с анамнеза за такива нарушения.

Нарушения на контрола на импулсите: Може да се появят патологична страст към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене или купуване, склонност към преяждане и компулсивно хранене при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или друго допаминергично лечение, съдържащо леводопа, включително Мадопар (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Нарушения на нервната система: В по-късните стадии на лечението може да възникне дискинезия (напр. хореиформена или атетозна). Тези реакции може да се преодолеят или да станат поносими чрез намаление на дозата. При продължително лечение може да се наблюдават също и флукуации в терапевтичния отговор. Това включва епизоди на „замръзване”, влошаване в края на дозата и „on-off” ефект. Те обикновено може да се преодолеят или да станат поносими чрез коригиране на дозата и като се прилагат по-малки еднократни дози по-често. След това може да се направи отново опит за повишаване на дозата за засилване на терапевтичния ефект. Приложението на Мадопар е свързано със сънливост, като много рядко е било свързано с прекомерна сънливост през деня и с епизоди на внезапно настъпващо заспиване.

Съдови нарушения: Ортостатичните нарушения обикновено се подобряват след намаляване на дозата на Мадопар.



Стомашно-чревни нарушения: Нежеланите стомашно-чревни реакции, които може да се появят предимно в ранните стадии на лечението, може да се контролират в значителна степен, като Мадопар се приема с храна с ниско съдържание на протеини или течност, или чрез бавно увеличение на дозата.

Синдром на неспокойните крака: развитието на аугментация (смяна във времето на симптомите от вечерта/нощта в ранния следобед и вечер преди приема на следващата нощна доза) е най-честата нежелана реакция на продължителното допаминергично лечение.

Изследвания: Цветът на урината може да се промени, като обикновено добива червен оттенък, който потъмнява, когато урината престои. Други телесни течности или тъкани също може да променят цвета си или да се оцветят, включително слюнката, езика, зъбите или устната лигавица.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Симптомите и признаците на предозиране са качествено сходни с нежеланите реакции, наблюдавани при прием на леводопа-бензеразид в терапевтични дози, но могат да бъдат и по-силно изразени. Предозирането може да доведе до: сърдечносъдови нежелани реакции (напр. сърдечна аритмия), психични нарушения (напр. объркване и безсъние), стомашно-чревни нарушения (напр. гадене и повръщане) и необичайни непроизволни движения (вж. точка 4.8).

Лечение

В зависимост от клиничния статус на пациента лечението може да включва мониториране на жизнените функции и назначаване на общи поддържащи мерки. При някои пациенти може да се наложи симптоматично лечение на сърдечносъдовите прояви (напр. с антиаритмични средства) или средства, повлияващи централната нервна система (напр. като респираторни стимуланти и невролептици).

Освен това, по-нататъшната абсорбция на форми с контролирано освобождаване трябва да се предотврати с подходящи методи.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипаркинсонови лекарства, допаминергични лекарства, АТС код: N04BA02.

Мадопар е антипаркинсоново лекарство. Леводопа (3,4-дихидрокси L-фенилаланин) е междинен продукт на биосинтезата на допамина. Леводопа (прекурсор на допамина) се използва за повишаване на допаминовите нива, тъй като той може да премине кръвно-мозъчната бариера, докато самият допамин не може. След навлизане на леводопа в централната нервна система (ЦНС) той се биотрансформира до допамин чрез декарбоксилазата на ароматните L-аминокиселини. Допаминът в *striatum pallidum* и *sustantia nigra* е изчерпан в значителна степен при пациенти с болестта на Паркинсон и се счита, че приложението на леводопа повишава нивото на допамина в тези центрове. Превръщането на леводопа в допамин от ензима допа декарбоксилаза обаче се извършва и в екстрацеребралните тъкани. Поради това не може да се постигне пълен терапевтичен ефект и се появяват нежелани реакции.

Приложението на инхибитор на периферната декарбоксилаза, който блокира екстрацеребралното дексарбоксилиране на леводопа едновременно с леводопа, има значителни предимства. Те включват намалени нежелани реакции от страна на стомашно-чревната система, по-бърз отговор при започване на лечението и по-прости схеми на дозиране. Мадопар е комбинация от леводопа и бензеразид в съотношение 4:1, което в клинични изпитвания е доказано, че е най-задоволително.

Както при всяка заместителна терапия ще бъде нужно продължително лечение с Мадопар.

5.2 Фармакокинетични свойства

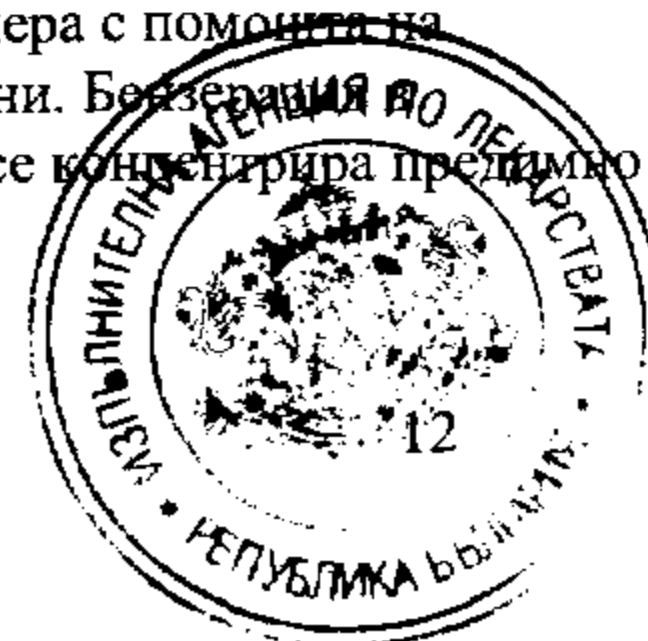
Мадопар HBS е лекарствена форма с контролирано освобождаване, която осигурява по-продължителни, но по-ниски максимални плазмени концентрации на леводопа в сравнение със стандартния Мадопар или други конвенционални форми на леводопа.

Абсорбция

Активните съставки на Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване се освобождават бавно в стомаха и максималната плазмена концентрация на леводопа се достига приблизително 3 часа след приема. Кривата плазмена концентрация-време на леводопа показва по-дълга „полу-продължителност“ (= периода от време, когато плазмените концентрации са равни или по-високи от половината от максималната концентрация) в сравнение със стандартния Мадопар, което е признак за наличие на подчертани свойства на контролирано освобождаване. Бионаличността на Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване е приблизително 50-70% от тази на стандартния Мадопар и не се влияе от храната. Максималните плазмени концентрации на леводопа също не се повлияват от храната, но се достигат по-късно (на 5-ия час) след постпрандиално приложение. Едновременното приложение на антиациди с Мадопар HBS намалява степента на абсорбция на леводопа с 32%.

Разпределение

Леводопа преминава през стомашната лигавица и кръвно-мозъчната бариера с помощта на насищаща се транспортна система. Тя не е свързана с плазмените протеини. Бензеразид в терапевтични дози не преминава кръвно-мозъчната бариера. Бензеразид се концентрира предимно в бъбреците, белите дробове, тънките черва и черния дроб.



Биотрансформация

Двата основни пътя на биотрансформиране на леводопа са декарбоксилиране до образуване на допамин, който на свой ред се превръща в по-малка степен в норадреналин и в по-голяма степен в неактивни метаболити, и О-метиране с образуване на 3-О-метилдопа, който има елиминационен полуживот от приблизително 15 часа и кумулира при пациентите, получаващи терапевтични дози Мадопар. Декарбоксилирането на леводопа, водещо до образуването на допамин, се извършва с помощта на ароматната аминокиселина декарбоксилаза, която освен в черния дроб, се намира в изобилие в чревния тракт, бъбреците и сърцето. Намаленото периферно декарбоксилиране на леводопа при приложение с бензеразид се отразява в по-високите плазмени нива на леводопа и 3-О-метилдопа.

Бензеразид се хидроксилира до трихидроксибензилхидразин в чревната лигавица и черния дроб. Този метаболит е мощен инхибитор на декарбоксилазата на ароматните аминокиселини.

Елиминиране

При наличие на бензеразид, инхибитор на периферната декарбоксилаза, елиминационният полуживот е приблизително 1,5 часа. При пациенти в старческа възраст елиминационният полуживот е малко (25%) по-дълъг. Клирънсът на леводопа е 430 ml/min.

Бензеразид се елиминира почти напълно чрез биотрансформиране. Метаболитите се екскретират предимно с урината (64%) и в малка степен с фекалиите (24%).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Няма фармакокинетични данни с леводопа при пациенти с бъбречно увреждане.

И леводопа, и бензеразид се биотрансформират в голяма степен, като по-малко от 10% от непроменената леводопа се отделя през бъбреците. Поради това не се налага понижаване на дозата при леко или умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Мадопар се понася добре от уремични пациенти на хемодиализа.

Чернодробно увреждане

Няма фармакокинетични данни с леводопа при пациенти с чернодробно увреждане.

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст (над 65 години) елиминационният полуживот и AUC на леводопа са с около 25% по-високи, в сравнение с по-млади пациенти. Статистически значимият ефект на възрастта няма клинично значение и не се налагат промени в дозировката (вж. точка 4.2).



5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенност

Не са провеждани проучвания за установяване на канцерогенния потенциал на Мадопар.

Мутагенност

Мадопар и неговите съставки (леводопа и бензеразид) не са показали мутагенност при тест на Ames. Липсват други данни.

Увреждане на фертилитета

Не са провеждани проучвания на фертилитета при животни за оценка на ефекта на Мадопар.

Репродуктивна токсичност

Проучванията за тератогенност не са показали тератогенен ефект или ефекти върху развитието на скелета при мишки (400 mg/kg), плъхове (600 mg/kg; 250 mg/kg) и зайци (120 mg/kg; 150 mg/kg).

При стойности на дози, токсични за майката, е установено повишение на вътрематочната смъртност (зайци) и/или намаляване на теглото на фетуса (плъхове).

Други

Общите токсикологични проучвания при плъхове са показали възможно нарушение на развитието на скелета.

В тази връзка не са налични други данни при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържимо на капсулата:

Калциев хидрогенфосфат
Метилхидроксипропилцелулоза
Хидрогенирано растително масло

Манитол
Талк
Повидон
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от тъмно стъкло с полиетиленова капачка на винт, с включен сушител.

Бутилките съдържат 30 или 100 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. „Рачо Петков Казанджията“ № 2, София 1766, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Разрешение за употреба № П-3296

Регистрационен № 20030139

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08.02.1993 г.

Дата на последно подновяване: 30.10.2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2023 г.

Madopar е регистрирана търговска марка.

