

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мадопар 100 mg/25 mg диспергиращи се таблетки
Madopar 100 mg/25 mg dispersible tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 100 mg леводопа (*levodopa*) и 25 mg бензеразид (*benserazide*) (като бензеразидов хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергираща се таблетка.

Мадопар 100 mg/25 mg диспергиращи се таблетки са цилиндрични, белезникави, плоски таблетки със скосени ръбове, с надпис "ROCHE 125" от едната страна и единична делителна черта от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Паркинсонизъм – идиопатичен, постенцефалитен.

Прекарана неврохирургическа операция не е противопоказание за приложение на Мадопар.

Пациентите, които се нуждаят от по-бързо начало на действието, напр. болни, страдащи от ранна сутрешна или следобедна акинезия, или които показват „delayed on” или „wearing off” явления, е по-вероятно да имат полза от Мадопар диспергиращи се таблетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката и начинът на приложение варират и е възможно единствено да се дадат препоръки.

Дозировка

Възрастни

Пациенти, които преди това не са лекувани с леводопа

Препоръчителната начална доза е ½ диспергираща се таблетка Мадопар три или четири пъти дневно. Ако заболяването е в напреднал стадий, началната доза трябва да бъде една диспергираща се таблетка Мадопар три пъти дневно.

След това дневната доза трябва да се увеличи с една диспергираща се таблетка Мадопар или техния еквивалент веднъж или два пъти седмично до получаване на пълен терапевтичен ефект и до появата на нежелани реакции.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9802255
Разрешение №	63766 / 11-09-2023
BG/MA/MP -	
Одобрение №	



При някои пациенти в старческа възраст може да е достатъчно да се започне лечение с $\frac{1}{2}$ диспергираща се таблетка Мадопар веднъж или два пъти дневно, като се увеличава с една диспергираща се таблетка през три или четири дни.

Ефективната доза обикновено е в границите между четири до осем диспергиращи се таблетки Мадопар дневно в разделени приеми, като повечето пациенти се нуждаят от не повече от шест диспергиращи се таблетки Мадопар дневно.

Оптимално подобрение обикновено се наблюдава след една до три седмици, но пълният терапевтичен ефект на Мадопар може да не се прояви известно време. Поради това се препоръчва да минат няколко седмици, преди да се мисли за увеличение на дозата над средната дозова граница. Ако все още не е постигнато задоволително подобрение, дозата на Мадопар може да се увеличи внимателно. Рядко е необходимо да се дават повече от десет диспергиращи се таблетки Мадопар дневно.

Лечението трябва да продължи най-малко шест месеца, преди да се отчете неуспех поради липса на клиничен отговор.

Пациенти, които преди това са лекувани с леводопа

Препоръчва се следната процедура: Трябва да се прекъсне самостоятелното приложение на леводопа и на следващия ден да се започне лечение с Мадопар. Лечението трябва да се започне с общо една диспергираща се таблетка Мадопар дневно по-малко от общия брой таблетки леводопа, вземани преди това (напр., ако пациентът преди това е вземал 2 g леводопа дневно, тогава на следващия ден той трябва да започне с три диспергиращи се таблетки Мадопар дневно). Пациентът трябва да се наблюдава в продължение на една седмица и след това, ако е необходимо, дозата да се увеличи по начина, описан за новите пациенти.

Пациенти, лекувани преди това с други комбинации леводопа/инхибитор на декарбоксилазата

Предшестващата терапия трябва да се преустанови за 12 часа. За да се сведе до минимум възможността за поява на някакви ефекти от спирането на леводопа, може да бъде от полза предишната терапия да се прекъсне през нощта и лечението с Мадопар да се започне на следващата сутрин. Началната доза трябва да бъде $\frac{1}{2}$ диспергираща се таблетка Мадопар три или четири пъти дневно. След това тази доза може да се увеличи по начина, описан за пациентите, които не са били лекувани преди това с леводопа.

С Мадопар може да се дават и други антипаркинсонови лекарства. Съществуващото лечение с други антипаркинсонови лекарства, напр. антихолинергици или амантадин, трябва да продължи по време на началната терапия с Мадопар. С напредването на лечението с Мадопар, обаче, и при появата на терапевтичен ефект може да се наложи дозата на другите лекарства да се намали или лекарствата постепенно да се спрат.

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).



Пациенти в старческа възраст

Въпреки че при пациенти в старческа възраст може да има свързана с възрастта понижена поносимост към леводопа, Мадопар по принцип се понася добре и нежеланите реакции обикновено не са обезпокоителни.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата при пациенти под 25-годишна възраст и поради това липсват препоръки за дозиране на Мадопар при деца.

Начин на приложение

Мадопар диспергиращи се таблетки са предназначени за перорално приложение. Мадопар трябва да се приема по възможност 30 минути преди или един час след хранене, за да се избегне конкурентният ефект на протеините от храната върху абсорбцията на леводопа (вж. точка 4.5) и да се съдейства за по-бързо начало на действие. 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.

Мадопар диспергиращи се таблетки трябва да се диспергират в най-малко 25 ml вода за една таблетка. Според предпочитанията, те могат да се приемат с разреден прясно изстискан портокал (най-малко 25 ml за една таблетка), но не и с портокалов сок. Мадопар диспергиращи се таблетки са особено подходящи за пациенти, които не обичат да приемат капсули или имат затруднения с преглъщането на твърди лекарствени форми. Таблетките ще се диспергират напълно след няколко минути, като се превръщат в бяла, подобна на мляко течност. Поради бързото утаяване е добре пациентът да разбърка дисперсията, преди да я изпие. Мадопар диспергиращи се таблетки трябва да се приемат до половин час след приготвяне на дисперсията.

4.3 Противопоказания

Мадопар е противопоказан при:

- пациенти с известна свръхчувствителност към леводопа или бензеразид, или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- пациенти, получаващи неселективни инхибитори на моноаминооксидазата (МАО), поради риск от хипертонична криза (вж. точка 4.4). Селективните МАО-В инхибитори (напр. селегилин и разагилин) или селективните МАО-А инхибитори (напр. моклобемид) не са противопоказани. Комбинация от МАО-А и МАО-В инхибитори е равностойна на неселективно-МАО-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, хипертиреоидизъм, 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, приемът трябва да се преустанови (според преценката на лекуващия лекар).



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).

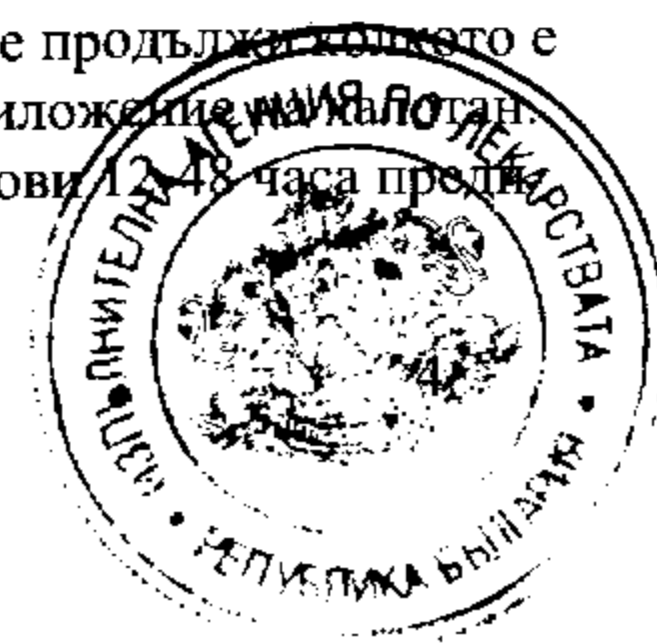
Допаминергични лекарства: Пациентите трябва редовно да се проследяват за развитие на нарушения на контрола на импулсите. Пациентите и хората, които се грижат за тях, трябва да знаят, че може да се появят поведенчески симптоми на нарушения на контрола на импулсите като патологична страст към хазарт, повишено 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 допаминергичен агонист, и тези събития. Все пак се препоръчва повишено внимание, тъй като Мадопар е допаминергично 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 МАО инхибитори, трябва да има интервал най-малко 2 седмици между спирането на МАО-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 СОМТ, 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.

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).

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.

Железният сулфат намалява максималната плазмена концентрация и AUC на леводопа с 30-50%. Фармакокинетичните промени, наблюдавани по време на едновременно лечение с железен сулфат, изглеждат 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 СОМТ, 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 диспергиращи се таблетки.



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 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. хореоформена 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 намаление 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 произволни 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 невroleптици).

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 декарбоксилиране 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

Абсорбция

Фармакокинетичните профили на леводопа след приложение на Мадопар диспергиращи се таблетки при здрави доброволци и пациенти с Паркинсон са много подобни на тези след прилагане на стандартен Мадопар, но времето за достигане на максимални плазмени концентрации е по-кратко след приложение на Мадопар диспергиращи се таблетки. Има по-малка интериндивидуална вариабилност в параметрите на абсорбцията при Мадопар диспергиращи се таблетки, приеман като суспензия.

В кръвните проби преди приложение на лекарството се измерват ниски нива на ендогенна леводопа. След перорално приложение на Мадопар леводопа и бензеразид бързо се абсорбират главно в горните отдели на тънките черва, като абсорбцията там е независима от мястото. Проучванията на взаимодействията показват, че по-голяма част от леводопа се абсорбира, когато се прилага в комбинация с бензеразид в сравнение със самостоятелното приложение. Максималните плазмени концентрации на леводопа се достигат приблизително един час след приема на стандартен Мадопар. Абсолютната бионаличност на леводопа от приложен Мадопар таблетки с незабавно освобождаване е приблизително 98%.

Максималната плазмена концентрация на леводопа и степента на абсорбция (AUC) се увеличават пропорционално на дозата (50 – 200 mg леводопа). Максималната плазмена концентрация на леводопа е с 30% по-ниска и се достига по-късно, когато Мадопар се прилага със стандартна закуска. Приемът на храна обикновено намалява степента на абсорбция на леводопа от Мадопар таблетки с незабавно освобождаване с 15% , но това може да варира.

Разпределение

Леводопа преминава през стомашната лигавица и кръвно-мозъчната бариера с помощта на насищаща се транспортна система. Тя не е свързана с плазмените протеини. Бензеразидът



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

Лимонена киселина, безводна
Царевично нишесте
Микрокристална целулоза
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 HDPE капачка, с включен сушител.

Бутилките съдържат 30 или 100 диспергиращи се таблетки.



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-4171
Регистрационен № 9800255

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

Дата на първо разрешаване: 24.08.1998
Дата на последно подновяване: 14.10.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2023 г.

Madopag е регистрирана търговска марка.

