

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Madopar[®] 250 tablets

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ

MADOPAR[®] 250 tablets
МАДОПАР 250 таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-4899/03.03.2025.

617/12.02.02

[Signature]

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Madopar[®] е комбинация от levodopa и декарбоксилазния инхибитор benserazide (под формата на хидрохлорид) в съотношение 4:1.

Всяка таблетка Madopar[®] 250 съдържа 200 mg levodopa и 57.0 mg benserazide hydrochloride (еквивалентен на 50 mg база).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Паркинсонизъм - идиопатичен постенцефалитен.

Предпождаща неврохирургична интервенция не е противопоказание за Madopar[®].

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозирането и начинът на приложение са различни при различните пациенти и е възможно единствено да се дадат указания.

Възрастни

Пациенти, които преди това не са били лекувани с levodopa

Препоръчваната начална доза е 62.5 mg, три или четири пъти дневно. Ако заболяването е в напреднал стадий, началната доза трябва да бъде 125 mg, три пъти дневно.

След това дневната доза се повишава със 125 mg, един или два пъти седмично, до постигане на пълен терапевтичен ефект или поява на тежки нежелани реакции.

При някои пациенти в напреднала възраст може да се окаже достатъчно лечението да започне с 62.5 mg, един или два пъти дневно, повишавайки дозата с 62.5 mg през 3-4 дни.

Ефективната доза обикновено се намира в границите на две до четири таблетки Madopar[®] 250 дневно, разделена в няколко дози, като повечето от пациентите не



се нуждаят от повече от три таблетки Madopar® 250 mg дневно.

Оптимално подобрение обикновено се наблюдава след една до три седмици, но пълен терапевтичен ефект от Madopar® може да не се отчете за определен период от време. Препоръчва се да се изчака няколко седмици за проява на подобрение преди да се премине към повишаване на дозата над средната. Ако все още не може да се постигне задоволително подобрение, дозата на Madopar® може да бъде повишена, но внимателно. Рядко се налага да се прилагат повече от пет таблетки Madopar® от 250 mg дневно.

Лечението трябва да продължи не по-малко от шест месеца, преди да се направи заключение за липса на клиничен отговор.

Пациентите с нестабилен (вариабилен) отговор може да бъдат подпомогнати от разделяне на дневната доза на по-малки, по-често прилагани дози, без да се променя общата дневна доза.

Пациенти, провеждали вече лечение с levodopa

Препоръчва се следната схема: прилагането на монотерапия с levodopa трябва да се преустанови и на следващия ден да се започне лечение с Madopar®. Пациентът трябва да започне с общо една доза 125 mg Madopar® дневно по-малко, отколкото е общия брой на таблетките или капсули levodopa 500 mg, прилагани преди това (например, ако пациентът преди това е приемал 2 g levodopa дневно, трябва да започне лечението си с три пъти по 125 mg Madopar® дневно на следващия ден). Наблюдавайте пациента една седмица и след това, ако е необходимо, повишете дозата по описания начин за нови пациенти.

Пациенти, провеждали предхождащо лечение с други комбинации levodopa/декарбоксилазен инхибитор

Предхождащото лечение трябва да се преустанови 12 часа по-рано. За да се намали до минимум вероятността за поява на ефекти от прекратяване на лечение с levodopa, може да е полезно да се прекрати предхождащото лечение през нощта и да се започне лечение с Madopar® на следващата сутрин. Началната доза Madopar® трябва да бъде 62.5mg три или четири пъти дневно. След това дозата може да бъде повишена по начина, описан вече при пациентите, които не са провеждали предхождащо лечение с levodopa.

С Madopar® могат да бъдат прилагани и други антипаркинсонови лекарства. Провежданото лечение с други антипаркинсонови лекарства, напр. антихолинергици или amantadine, не трябва да бъде прекъсвано при започване на лечение с Madopar®. С появата обаче на терапевтичния ефект на Madopar® може да се наложи дозата на другите лекарства да се намали или лечението с тях да бъде постепенно преустановено.

Пациенти в напреднала възраст

Независимо от това, че може да има възрастово определена намалена поносимост към levodopa при пациенти в напреднала възраст, Madopar® по принцип се понася добре и обикновено нежеланите реакции не предизвикват проблеми.



Деца

Да не се прилага на пациенти на възраст под 25 години: поради това липсват препоръки за дозиране на Madopar® в детска възраст.

Madopar® таблетки са за перорално приложение. Те трябва да се приемат по време на хранене или непосредствено след това.

4.3. Противопоказания

Madopar® не трябва да се прилага при пациенти с анамнестични данни за повишена чувствителност към levodopa или benserazide.

Madopar® е противопоказан при пациенти с глаукома със затваряне на ъгъла (може да се прилага при глаукома без затваряне на ъгъла, при положение, че вътреочното налягане се контролира); тежки психоневрози или психози; тежки ендокринни, бъбречни, чернодробни или сърдечни увреждания.

Madopar® не трябва да се прилага едновременно или до 2 седмици след прекратяване на лечение с инхибитори на моноаминооксидазата (MAO), с изключение на селективни MAO-B инхибитори (напр. selegelin) или селективни MAO-A инхибитори (напр. moclobemide).

Madopar® не трябва да се прилага при пациенти под 25 години.

Madopar® не трябва да се прилага при бременни и при жени в детеродна възраст, които не вземат адекватни контрацептивни мерки. При забременяване на жена, лекуваща се с Madopar®, лечението трябва незабавно да бъде преустановено.

Съществуват предположения, че levodopa може да активира злокачествен меланом. Поради това Madopar® не трябва да се прилага при пациенти, които са с анамнестични данни или които може да боледуват от злокачествен меланом.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато едновременно с Madopar® трябва да се прилагат други лекарства, пациентът трябва внимателно да се наблюдава за поява на необичайни нежелани реакции или потенциране на ефектите.

При необходимост от обща анестезия, лечението с Madopar® трябва да продължи докато е възможно пациентът да приема течности през устата. Ако лечението временно се преустанови, обичайната дневна доза може да бъде приложена колкото е възможно по-скоро, след като пациентът може да приема лекарства перорално. Когато лечението е било прекъснато за по-дълъг период, дозите трябва да бъдат постепенно коригирани. В много от случаите обаче пациентът бързо може да се върне към предходната схема на лечение.



Ако пациентът трябва да бъде опериран по спешност, когато лечението с Madopar® не е било преустановено, трябва да се избягва анестезия с циклопропан или халотан.

Има единични съобщения за невролептични малигнено-подобни синдроми, проявяващи се с хипертермия, при рязко прекратяване на лечение с препарати, съдържащи levodopa. Внезапното прекратяване на лечение с Madopar® без непрекъснато наблюдение или "лекарствени ваканции" не трябва да се допускат.

Ryridoxine (витамин В₆) може да се прилага едновременно с Madopar®, тъй като наличието на декарбоксилазен инхибитор предотвратява периферната трансформация на levodopa, ускорявана от ryridoxine.

Прилагането на Madopar® следва да става с повишено внимание в следните случаи: ендокринни, бъбречни, белодробни или сърдечносъдови заболявания, особено при анамnestични данни за прекаран инфаркт на миокарда или аритмия; психиатрични нарушения (напр. депресия); чернодробно увреждане; пептична язва; остеомалация; при нужда от прилагане на симпатикомиметични лекарства (напр. при бронхиална астма), поради възможно потенциране на сърдечносъдовите ефекти на levodopa; при прилагане на антихипертензивни лекарства, поради риска от засилено хипотензивно действие.

Препоръчва се периодично изследване на чернодробната, хемопоетичната, бъбречната, сърдечно-съдовата функции.

Пациентите с диабет трябва да изследват често кръвната си захар, като дозата на антидиабетните лекарства трябва да се коригира според нивата на кръвната захар.

Пациенти, които се подобряват при лечение с Madopar®, трябва да бъдат съветвани да възстановяват постепенно нормалната си активност, тъй като бързото раздвижване повишава риска от травми.

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Опиоиди и лекарства, които влияят върху централните аминови механизми, като алкалоиди на rauwolfia (rezerpine), tetrabenazine (Nitoman), metoclopramid, фенотиазини, тиоксантени, бутирофенони, амфетамини и папаверини, по възможност трябва да се избягват. Ако обаче прилагането им се налага, това трябва да става особено внимателно, под щателен контрол за поява на признаци за потенциране, антагонизъм или други взаимодействия, както и за необичайни нежелани реакции. Известно е, че metoclopramid засилва скоростта на абсорбция на levodopa.

Съпътстващият прием на антихолинергичното лекарство trihexyphenidyl с Madopar® понижава скоростта, но не и степента на абсорбцията на levodopa.

Комбинирането с други антипаркинсонови лекарства (антихолинергични)



amantadine, допаминoви антагонисти) е възможно, макар че могат да се усилят едновременно, както желаните, така и нежеланите реакции. Може да се наложи да се редуцира дозата на Madopar® или другото лекарство. Когато се започва адювантно лечение с СОМТ инхибитори, може да се наложи да се редуцира дозата на Madopar®. Антихолинeргичите не трябва да бъдат прекратявани рязко при започване на лечение с Madopar®, тъй като levodopa започва да действа след известно време.

Има редки съобщения за възможен антагонизъм между levodopa и diazepam. Има съобщения за изолирани случаи на хипертонични кризи при съпътстващо лечение с трициклически антидепресанти. Madopar® не трябва да се дава в съчетание с MAO инхибитори (виж точка 4.3 Противопоказания).

Levodopa може да промени химично някои диагностични лабораторни показатели, включително при изследване на глюкоза, кетони или катехоламини в урината, както и тези за глюкоза или пикочна киселина в кръвта. Лечението с levodopa потиска отговора към protirelin в изследването на тиреоидната функция. Тестът на Кумбс може да стане фалшиво-положителен при пациенти, лекувани се с Madopar®.

4.6. Бременност и кърмене

Madopar® е противопоказан по време на бременност и при жени в детородна възраст, които не вземат адекватни контрацептивни мерки, поради данни за вредни ефекти, наблюдавани при изпитвания върху зайци. Съставката benserazide е с доказано малформационен ефект върху костите при плъхове. Ако по време на лечение с Madopar® възникне бременност, лечението трябва да бъде преустановено. Пациентки, приемащи Madopar®, не трябва да кърмят.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Ако се появят сънливост или психични отклонения, пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Стомашно-чревни:

- Анорексия, гадене, повръщане, диария (по-рядко, отколкото при levodopa), които възникват предимно при започване на лечението. Могат да се овладеят, ако Madopar® се приема с храна или течност или чрез постепенно увеличаване на дозата.
- Има съобщения за стомашно-чревни кървене при лечение с levodopa.
- Изолирани случаи на загуба или промяна във вкуса.

Кожни:

- редки алергични реакции като сърбеж и обрив.



Сърдечно-съдови:

- Случайни съобщения за аритмии и ортостатична хипотония (по-редки отколкото само с levodopa) . Ортостатичните нарушения обикновено отзвучават след намаляване на дозата.

Хематологични:

- Редки случаи на хемолитична анемия, транзиторна левкопения и тромбоцитопения.

Невропсихиатрични:

- При пациентите с болестта на Паркинсон психиатрични разстройства са чести, включително и при тези пациенти, които се лекуват с levodopa, включително лека възбуда, тревожност, психомоторна възбуда, безсъние, сънливост, депресия, агресия, делузионни прояви, халуцинации, временна дезориентация и "размаскиране" на психози.
- Неволени движения (т.е. хореоидни или атетозни, орални дискинезии, педалирапо движение на краката) са често срещани, особено при продължително лечение. Те обикновено са дозозависими и могат да изчезнат или да станат поносими след корекция на дозата.

Лабораторни показатели:

- Наблюдавани са транзиторно повишаване на SGOT, SGPT и алкалната фосфатаза.
- Случайни повишения на серумната пикочна киселина и нивата на урея в кръвта.

Други:

- Има съобщения за зачервяване и изпотвяване при лечение с levodopa.
- Отделяната по време на лечение урина може да бъде с променен цвят, обикновено с червен отенък и потъмнява при престояване. Тези промени се дължат на метаболити и не представляват проблем.

Поносимостта към Madopar® при различните пациенти е различна и често има връзка със скоростта на повишаване на дозата. При продължително приложение може да се развият вариации в терапевтичния отговор. Те включват епизоди на "замръзване", объркване в края на дозата и така наречение "on-off" ефект. Пациентите могат да се подобрят, ако се намали дозата или чрез прилагане на по-малки и по-чести дози.

4.9. Предозиране

Симптомите на предозиране са качествено близки до нежеланите реакции, но могат да бъдат по-силно проявени.

Лечението трябва да включва стомашна промивка, общи поддържащи мерки, интравенозно приложение на течности и поддържане на адекватно дишане.

Трябва да се започне електрокардиографско мониториране и пациентът внимателно да се следи за възможна поява на аритмии. При нужда трябва да се приложи антиаритмично лечение, а останалите симптоми се лекуват при появата им.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамика

Madopar® е антипаркинсоново лекарство. Levodopa е метаболитният прекурсор на допамин. При пациенти с болестта на Паркинсон последният е изчерпан най-вече в стриатум, палидум и субстанция nigra и се приема, че прилагането на levodopa повишава нивата на допамин в тези ядра. В същото време превръщането на levodopa в допамин от ензима допа декарбоксилаза също става в екстрацеребралната тъкан. В резултат може да не се реализира пълен терапевтичен ефект, а да се появяват нежелани реакции.

Едновременното прилагане с levodopa на периферен декарбоксилазен инхибитор, който блокира екстрацеребралното декарбоксилиране на levodopa, има значителни преимущества – по-малко стомашно-чревни реакции, по-бърз отговор на началното лечение и по-проста схема на дозиране. Madopar® е комбинация от levodopa и benserazide в съотношение 4:1, което при клинични изпитвания се е оказало най-ефективно.

Както при всяко заместително лечение, налага с лечението с Madopar® да е продължително.

5.2. Фармакокинетика

Абсорбция

Ниски нива на ендогенен levodopa се откриват и в кръвта преди прилагане на дозата. След перорално приложение на Madopar®, levodopa и benserazide се абсорбират бързо, основно в горната част на тънките черва. Проучванията върху взаимодействието показват, че когато се прилага комбинация от levodopa и benserazide се абсорбира по-голяма част levodopa отколкото при прилагането само на levodopa. Максимални плазмени концентрации на levodopa се достигат приблизително един час след поглъщането на Madopar®. Абсолютната бионаличност на levodopa от стандартната форма на Madopar® е приблизително 98%.

Разпределение

Levodopa преминава през кръвно-мозъчната бариера посредством сатурираща транспортна система. Не се свързва с плазмените протеини. Benserazide не преминава през кръвно-мозъчната бариера в терапевтични дози. Benserazide се концентрира основно в бъбреците, белите дробове, тънките черва и черния дроб.

Метаболизъм

Основните два пътя за метаболизиране на levodopa са декарбоксилиране до формиране на допамин, който от своя страна се превръща по-малко в норепинефрин и в по-голяма - до неактивни метаболити, и О-метилирането, при което се формира 3-О-метилдопа, който е с време на полуелиминиране приблизително 15 часа и се натрупва при пациенти, лекувани с Madopar® в терапевтични дози. Намаленото периферно декарбоксилиране на levodopa, когато



се прилага едновременно с benserazide, води до по-високи плазмени нива на levodopa и 3-О-метилдопа.

Benserazide се хидроксилира до трихидроксibenзилхидразин в чревната мукоза и черния дроб.

Излъчване

В присъствието на периферния декарбоксилазен инхибитор benserazide, времето за полуелиминиране на levodopa е приблизително 1.5 часа. При пациенти в напреднала възраст времето за полуелиминиране леко (с 25%) се удължава. Клирънсът на levodopa е 430 ml/min. Елиминирането на levodopa е чрез биотрансформация и излъчване на метаболитите в урината. Установеното в урината лекарство в непроменена форма е приблизително 7% от дозата.

Benserazide се елиминира почти напълно чрез метаболизъм. Метаболитите основно се излъчват в урината (64%) и в по-малка част във фекалиите (24%).

5.3. Преклинични данни за безопасност

Виж 4.6 *Бременност и кърмене.*

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Всяка таблетка съдържа:

Mannitol	103,2 mg
Calcium hydrogen phosphate	100,00 mg
Microcrystalline cellulose	38,6 mg
Pregelatinized maize starch	20,0 mg
Crospovidone	20,0 mg
Ethylcellulose	3,0 mg
Iron oxide(E 172)	1,5 mg
Colloidal anhydrous silica	1,0mg
Docusate sodium	0,2 mg
Magnesium stearate	5,5 mg

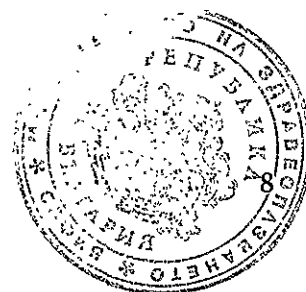
6.2. Несъвместимост

Няма известни

6.3. Срок на годност

4 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение



Да се пази от нагряване.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Кехлибарени стъклени бутилки с полипропиленова капачка и свободно поставен десикант, съдържащи 100 таблетки.

6.6. Инструкции за употреба

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Grenzacherstrasse 124
7040 Basel
Switzerland

8. ПРОИЗВОДИТЕЛИ

F. Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
Балканфарма – Дупница А.Д., ул. “Самоковско поле”, Дупница, България

9. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Август 2001 година.

