

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Madopar® Dispersible Tablets
Мадопар диспергиращи се таблетки

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Madopar 125 Dispersible Tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-8402/18.12.03	
647/25.11.03	<i>Милена</i>

Roche

Madopar 125 Dispersible Tablets: кръгли бели таблетки с надпис 125, отпечатан от едната страна, и единична делима черта от другата, съдържащи 100 мг levodopa Ph. Eur. и 28.5 мг benserazide hydrochloride Ph. Eur. (еквивалентни на 25 мг база).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергиращи се таблетки

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 метод на приложение

Дозировката и приложението варират и може да се дадат само препоръки.

Възрастни

Пациенти, които преди това не са лекувани с леводопа

Ако заболяването е в напреднал стадий, началната доза трябва да бъде една капсула или диспергираща се таблетка Мадопар 125 три пъти дневно.



След това дневната доза трябва да се увеличи с една капсула или диспергираща се таблетка Мадопар 125 или техния еквивалент веднъж или два пъти седмично до получаване на пълен терапевтичен ефект или до появата на нежелани ефекти.

При някои пациенти в напреднала възраст може да е достатъчно да се започне лечение с една капсула или диспергираща се таблетка Мадопар 62.5 веднъж или два пъти дневно, като се увеличава с една капсула или диспергираща се таблетка през два или три дни.

Ефективната доза обикновено е в границите между четири до осем капсули или диспергиращи се таблетки Мадопар 125 (две до четири капсули Мадопар 250) дневно в разделени приеми, като повечето пациенти се нуждаят от не повече от шест капсули или диспергиращи се таблетки Мадопар 125 дневно.

Оптимално подобрение обикновено се наблюдава след една до три седмици, но пълен терапевтичен ефект на Мадопар може да не се появи 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 капсули или диспергиращи се таблетки Мадопар 125 (пет капсули Мадопар 250) дневно.

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

За улеснение на коригирането на дозата на отделния пациент при необходимост може да се използват Мадопар 62.5 капсули или диспергиращи се таблетки. На пациентите, които показват колебания в отговора, може да се помогне като дозата се раздели на по-малки, по-често прилагани дози с помощта на Мадопар 62.5 капсули или диспергиращи се таблетки, без обаче да се променя общата дневна доза.

Мадопар 250 капсули са само за поддържаща терапия след като веднъж вече оптималната доза е била определена с помощта на Мадопар 125 капсули или диспергиращи се таблетки.

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 капсула или диспергираща се таблетка Мадопар 125 дневно по-малко от общия брой таблетки или капсули от 500 мг леводопа, вземани преди това (напр., ако пациентът преди това е вземал 2 г леводопа дневно, тогава на следващия ден той трябва да започне с три капсули или диспергиращи се таблетки Мадопар 125 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 терапията да се прекъсне през нощта и лечението с Мадопар да се започне на следващата сутрин. Началната доза Мадопар трябва да бъде една капсула или диспергираща се таблетка Мадопар 62.5 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 други антипаркинсонови средства. 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 в напреднала възраст

Въпреки че при пациенти в напреднала възраст може да има свързано с възрастта намаление на поносимостта към леводопа, Мадопар изглежда се понася добре и нежеланите ефекти обикновено не са обезпокоителни.

Деца

Лекарството не е предназначено за пациенти под 25-годишна възраст и поради това не са направени препоръки за дозиране на Мадопар при деца.

Мадопар капсули или диспергиращи се таблетки са предназначени за перорално приложение. Те трябва да се вземат по време на хранене или непосредствено след това.

Мадопар диспергиращи се таблетки може да се погълнат цели или да се диспергират в най-малко 25 мл вода за една таблетка. Според предпочитанията те могат да се вземат в разреден прясно изстискан портокал (най-малко 25 мл за една таблетка). Не трябва да се използва обаче портокалов сок. Мадопар диспергиращи се таблетки са особено подходящи за пациенти, които не обичат да вземат капсули или имат затруднения с преглъщането на твърди лекарствени форми.

4.3. Противопоказания

Мадопар не трябва да се дава на пациенти с известна свръхчувствителност към леводопа или бензеразид.



Мадопар е противопоказан при тесноъгълна глаукома (той може да се използва при широкоъгълна глаукома, ако вътреочното налягане остане под контрол); тежки психоневрози или психози; тежки ендокринни, бъбречни, чернодробни или сърдечни заболявания.

Той не трябва да се дава едновременно или до 2 седмици след преустановяване на лечението с инхибитори на (MAO) моноамино оксидазата, с изключение на селективните MAO-B инхибитори (напр. selegiline) или селективни MAO-A инхибитори (напр. moclobemide).

Той не трябва да се дава на пациенти под 25-годишна възраст.

Той не трябва да се дава на бременни жени или на жени в детеродна възраст при отсъствие на адекватна контрацепция. Ако настъпи бременност при жена, вземаща Мадопар, лекарството трябва да се преустанови.

Има съмнения, че Мадопар може да активира злокачествен меланом. Поради това Мадопар не трябва да се прилага при лица с анамнеза или със заболяване от злокачествен меланом.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Когато други лекарства трябва да се дават едновременно с Мадопар, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за необичайни нежелани ефекти или потенциране на ефектите.

Ако се налага обща анестезия, лечението с Мадопар може да продължи, докато пациентът може да приема течности и лекарства през устата. Ако лечението временно се прекъсне, веднага след като стане възможно пациентът да приема лекарства през устата, може да се продължи с обичайната дневна доза. Когато лечението е било прекъснато за по-продължително време, дозировката отново трябва да се коригира постепено. В много случаи обаче пациентът може бързо да се върне към предишната терапевтична доза.

Ако пациентът трябва да се подложи на операция, когато лечението с Мадопар не е прекъснато, трябва да се избягва анестезия с халотан.

Има отделни съобщения за невролептичен малигнен синдром, включващ хипертермия, при внезапно прекъсване на продукти, съдържащи леводопа. Поради това внезапно преустановяване на лечението с Мадопар без стриктно наблюдение или “лекарствена ваканция” трябва да се избягват.



Пиридоксин (витамин В₆) може да се дава едновременно с Мадопар, тъй като наличието на инхибитор на декарбоксилазата защитава от периферна трансформация на леводопа, която се улеснява от пиридоксин.

Приложението на леводопа е било свързано със сънливост и епизоди от пристъпи от сън. Внезапно настъпване на сън по време на дневната дейност, в някои случаи без да се почувства и без предупредителни признаци, се съобщава много рядко. Пациентите трябва да са уведомени за това и да се посъветват да внимават, когато шофират или работят с машини по време на лечение с леводопа. Пациентите, които са имали 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.

Трябва да се внимава, когато Мадопар се използва при следните обстоятелства: при ендокринни, бъбречни, белодробни или сърдечно-съдови заболявания, особено при наличие на анамнеза за миокарден инфаркт или аритмия; психични нарушения (напр. депресия); чернодробни заболявания; пептична язва; остеомалация; когато се налага използването на лекарства със симпатикомиметично действие (напр. бронхиална астма) поради възможното потенциране на сърдечно-съдовите ефекти на леводопа; когато се използват антихипертензивни лекарства, поради възможно засилване на хипотензивното действие.

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

Пациентите с диабет трябва да си изследват често кръвната захар, а дозата на антидиабетните средства трябва да се коригира в съответствие с нивата на кръвната захар.

Пациентите, които се подобряват от лечение с Мадопар, трябва да се съветват да възобновят нормалната се активност постепенно, тъй като бързата мобилизация може да увеличи риска от нараняване.

4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

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.

Опиатите и лекарствата, които повлияват централните механизми на амините, като алкалоиди на rauwolfia (reserpine), tetrabenazine (Nitoman), metoclopramide



фенотиазини, тиоксантини, бутирофенони, амфетамин и папаверин, трябва да се избягват, когато е възможно. Ако обаче приложението им се счита важно, трябва да се внимава изключително много и пациентът да се наблюдава стриктно за признаци на потенциране, антагонизъм или други взаимодействия и за необичайни нежелани ефекти. Доказано е, че метоклопрамид засилва скоростта на резорбция на леводопа.

Едновременното приложение на антихолинергичното лекарство trihexyphenidyl с Мадопар намалява скоростта, но не и степента на резорбция на леводопа.

Комбинираното с други антипаркинсонови лекарства (антихолинергични средства, амантадин, допаминови антагонисти) е допустимо, въпреки че както желаните, така и нежеланите ефекти от лечението, може да се засилят. Може да се наложи да се намали дозировката на Мадопар или на другите вещества. Когато се започва адювантно лечение с инхибитор на СОМТ, може да се наложи намаление на дозата на Мадопар. Лечението с антихолинергичните лекарства не трябва да се преустановява внезапно, когато се започва терапия с Мадопар, тъй като трябва да измине известно време преди да започне ефектът на леводопа.

Рядко се съобщава за възможен антагонизъм на леводопа с дилтиазем. В отделни случаи се съобщава за хипертонична криза при едновременна употреба с трициклични антидепресанти. Мадопар не трябва да се прилага едновременно с MAO инхибитори (виж раздел 4.3. Противопоказания).

Приложението на антихипертензивни средства може да засили хипотензивния отговор, а симпатикомиметиците може да засилят сърдечно-съдовите нежелани ефекти на леводопа.

Леводопа може да повлияе химически няколко диагностични лабораторни изследвания, включително тестове за глюкоза, кетонни тела или катехоламини в урината и за глюкоза или пикочна киселина в кръвта. Има съобщения, че лечението с леводопа инхибира отговора към протирелин при изследване на тироидната функция. Тестът на Coombs може да даде фалшиво положителен резултат при пациенти, които вземат Мадопар.

4.6. Бременност и кърмене

Лечението с Мадопар е противопоказано при бременност и при жени в детеродна възраст, които не използват адекватна контрацепция, тъй като има данни за вредни ефекти при изследвания върху бременни зайци и е доказано, че приложението на бензеразид се свързва със скелетни малформации при плъхове. При забременяване на жена, вземаща Мадопар, приложението на лекарството трябва да се преустанови. Пациентки, които вземат Мадопар, не трябва да кърмят децата си.



4.7. Ефекти върху 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 (виж раздел 4.4.).

4.8. Нежелани реакции

Стомашно-чревни:

- анорексия, гадене, повръщане, диария (по-рядко, отколкото с леводопа), появяващи се предимно в началните етапи на лечението. Може да се контролират като Мадопар се взема с храна или течност или чрез бавно увеличение на дозата.
- има съобщения за кървене от стомашно-чревния тракт при лечение с леводопа.
- отделни случаи на загуба или промяна на вкуса.

Кожна:

- рядко алергични реакции като сърбеж и обрив.

Сърдечно-съдови:

- отделни съобщения за сърдечни аритмии и ортостатична хипотония (по-рядко, отколкото само с леводопа). Ортостатичните нарушения обикновено се подобряват след намаляване на дозата.

Хематологични:

- редки случаи на хемолитична анемия, преходна левкопения и тромбоцитопения.

Невро-психични:

- психичните нарушения са чести при пациентите с Паркинсон, включително и при такива, лекувани с леводопа, като се проявяват с леко повишено настроение, тревожност, ажитация, безсъние, сънливост, депресия, агресивност, налудности, халюцинации, временна дезориентация и “демаскиране” на психозите.
- лечението с леводопа е свързано със сънливост и много рядко е било свързано с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно настъпващо заспиване.
- неволевите движения (напр. хорейформени или атетозни движения, орална дискинезия, “влачещ се” крак) са чести, особено при



продължително приложение. Те обикновено са дозо-зависими и може да изчезнат или да станат поносими след коригиране на дозата.

Лабораторни отклонения:

- отбелязано е преходно повишение на стойностите на SGOT, SGPT и алкалната фосфатаза.
- понякога се повишават нивата на пикочната киселина и уреята в кръвта.

Други:

- има съобщения за зачервяване на кожата и изпотяване при приложение на леводопа.
- по време на лечението урината може да промени цвета си – обикновено с червен нюанс, който потъмнява при престояване. Тези промени се дължат на метаболитите и не са причина за тревога.

Поносимостта към Мадопар варира широко между пациентите и често е свързана със скоростта на повишение на дозата. При продължително приложение може да се наблюдават флукуации в терапевтичния отговор. Те включват епизоди на “замръзване”, влошаване в края на дозата и т.н. “on-off” ефект. На пациентите може да се помогне като се намали дозата или като се дават по-малки дози и по-често.

4.9. Предозиране

Симптомите на предозиране са качествено подобни на нежеланите ефекти, но могат да бъдат по-силно изразени.

Лечението трябва да включва стомашна промивка, общи поддържащи мерки, интравенозно приложение на течности и поддържане на свободни дихателни пътища. Трябва да се започне електрокардиографско мониториране и пациентът да се наблюдава внимателно за евентуално развитие на аритмия. При нужда трябва да се приложи антиаритмично лечение, а при поява на други симптоми те да се лекуват.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Мадопар е антипаркинсоново средство. Леводопа е метаболитен прекурсор на допамина. Последният е силно изчерпан в striatum pallidum и substantia nigra при паркинсонизи 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 ефекти.

Приложението на инхибитор на периферната декарбоксилаза, който блокира екстрацеребралното дексарбоксилиране на леводопа, едновременно с леводопа има значителни предимства. Те включват намалени нежелани ефекти 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 хронично лечение с Мадопар.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

В кръвните проби преди приложение на лекарството се измерват ниски нива на ендогенна леводопа. След перорално приложение на Мадопар леводопа и бензеразид бързо се резорбират, главно в горните отдели на тънките черва, като резорбцията там е независима от мястото. Проучванията на взаимодействията показват, че по-голяма част от леводопа се резорбира, 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 Мадопар. Абсолютната бионаличност на леводопа на стандартно приложен Мадопар е приблизително 98%.

Максималната плазмена концентрация на леводопа и степента на резорбция (AUC) се увеличават пропорционално на дозата (50 – 200 мг 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 резорбция на леводопа с 15% , но това може да варира.

Разпределение

Леводопа преминава 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.

Метаболизъм

Двата основни пътя на метаболизиране 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 време на полуелиминиране от приблизително 15 часа и кумулира в пациентите, получаващи терапевтични дози Мадопар. 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, времето на полуелиминиране е приблизително 1.5 часа. При пациенти в напреднала възраст времето на полуелиминиране е малко (25%) по-дълго. Клирънсът на леводопа е 430 мл/мин.

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

Не са обявени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Всяка диспергираща се таблетка съдържа също и: anhydrous granular citric acid, starch maize modified, microcrystalline cellulose, magnesium stearate.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в плътно затворена опаковка.

6.5. Естество и съдържание на опаковката



Бутилки от тъмно стъкло с HDPE капачка с включен сушител, съдържащи 100 диспергиращи се таблетки.

6.6. Указания за употреба / работа с продукта

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

F.Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland.

8. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В Р. БЪЛГАРИЯ

24.08.1998г.

9. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

м. декември, 2002 г.

Мадопар е регистрирана търговска марка.

