

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Име, състав и лекарствена форма

Madopar® HBS capsules
Мадопар HBS капсули

Лекарствени вещества:

Една капсула HBS съдържа 100 mg levodopa и 25 mg benserazide под формата на хидрохлорид.

Лекарствена форма:

Madopar® HBS capsules
Капсули с контролирано освобождаване за перорално приложение.

Клинични данни

Терапевтични показания

Паркинсонизъм – идиопатичен и постенцефалитен.

Предхождаща неврохирургична интервенция не е противопоказание за лечение с Madopar.

Дозировка и начин на приложение

Дозирането и начинът на приложение са различни и не е възможно да се направи нещо повече от даване на общи указания.

Възрастни

Пациенти, които преди това не са били лекувани с levodopa

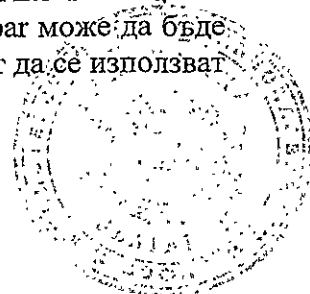
Ефективната доза обикновено се намира в границите на две до четири таблетки Madopar от 250 mg дневно в разделени дози, като повечето от пациентите не се нуждаят от повече от три таблетки Madopar от 250 mg дневно.

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. За постигане на оптимален ефект могат да се използват и Madopar HBS.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 4-69/16 | 17-02-23,

630/03.12.02 *Димитров*



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

Пациентите с флукуиращ отговор може да бъдат подпомогнати от разделяне на дневната доза на по-малки, по-често прилагани дози.

Пациенти провеждали предхождащо лечение с levodopa

Препоръчва се следната процедура: прилагането само на levodopa трябва да се преустанови и на следващия ден да се започне лечение с Madopar. Пациентът трябва да бъде започнат с общо 125 mg Madopar дневно по-малко отколкото е общата доза levodopa 500, прилагана 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 начина определен 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 една таблетка или разтворима таблетка Madopar 62.5 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 амантадин, трябва да не 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 водят до проблеми.

Деца

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

При пациенти, при които се наблюдават големи дневни флукуации в ефекта (on-off феномен) трябва или да приемат по-начесто по-ниски дози, или да се премине към лечение с **Madopar HBS**.

Преминаването от стандартна форма на Madopar към Madopar HBS трябва да



започне със сутрешната доза. Дневната доза и интервалите на дозиране се запазват непроменени. След два-три дни дозата трябва постепенно се повиши с около 50 %. Пациентите трябва да са предупредени, че състоянието им временно може да се влоши.

Поради фармакокинетичните свойства на Madopar HBS, началото на действието на препаратите е забавено. Клиничен ефект се постига по-бързо, ако Madopar HBS се прилага в комбинация със стандартна форма на Madopar или с разтворими таблетки Madopar. Това може да бъде особено полезно при първата сутрешна доза, която се препоръчва да бъде по-висока от следващите дневни дози. Индивидуалното титриране на Madopar HBS трябва да се извършва бавно и внимателно, на интервали от минимум два до три дни между отделните промени в дозировката.

При болни с нощна имобилизация, положителен ефект се достига след постепенно повишаване на вечерната доза Madopar HBS до 250 mg при лягане. Нежеланите реакции на Madopar HBS (дискинезия) могат да се коригират чрез увеличаване на интервалите между приемите, а не чрез понижаване на единичната доза.

При незадоволителен ефект от прилаганото лечение с Madopar HBS се препоръчва връщане към предходещото лечение със стандартната или разпадащата се форма на Madopar.

При лечение с Madopar HBS пациентите следва да поглъщат лекарствената форма цяла, без да я дъвчат.

Нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт, които могат да се проявят в началните етапи на терапията могат да бъдат контролирани като Madopar се приема с храната или чрез постепенно повишаване на дозите.

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 е под контрол); 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 моноаминооксидаза (MAO).

Прилагането на селективни MAO-B инхибитори (напр. selegelin) или селективни MAO-A инхибитори (напр. moclobemide).

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

Madopar не трябва да се прилага при бременни и при жени във фертилна 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 боледуват от злокачествен меланом.

Специални предпазни мерки

Когато едновременно с Madopar трябва да се прилагат други лекарства, пациентът трябва да бъде поставен под наблюдение за поява на нежелани реакции или потенциране на ефектите.

При нужда от генерализирана анестезия лечението с Madopar трябва, когато е възможно, да бъде преустановено 12-48 часа преди хирургичната намеса. Ако лечението временно се преустанови, обичайната дневна доза може да бъде приложена колкото е възможно по-скоро след като пациентът може да приема лекарствени 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.

Пиридоксин (витамин B₆) може да се прилага едновременно с Madopar, тъй като наличието на декарбоксилазен инхибитор предотвратява периферната трансформация на levodopa ускорявана от пиридоксин.

Прилагането на Madopar следва да става с повишено внимание при следните обстоятелства: при наличие на ендокринни, бъбречни, белодробни или сърдечно-съдови заболявания, особено при анамнестични данни за прекаран инфаркт на миокарда или аритмия; психиатрични нарушения (напр. депресия); чернодробно увреждане; пептична язва; остеомаляция; 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 и сърдечно-съдовата функция.

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.



Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Опиоиди и лекарства, които влияят върху централните аминни механизми, като алкалоиди на рауволфия (резерпин), тетрабеназин (Nitoman), metoclopramid, фенотиазини, тиоксантини, бутирофенони, амфетамини и папаверини по възможност трябва да се избягват. Ако обаче прилагането им се налага, това трябва да става особено внимателно като пациентът е под контрол за поява на белези за усилване, антагонизъм или други взаимодействия както и нежелани реакции.

Съпровождащото лечение с антихолинергичното лекарство trihexypkenidyl едновременно с Madopar намалява честотата, но не и размера на абсорбцията на levodopa.

Комбинирането с други антипаркинсонови лекарства (антихолинергици, амантадин, допаминни 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 другите лекарства. Антихолинергичните не трябва да бъдат прекратявани рязко при започване на лечение с Madopar, тъй като levodopa започва да действа след известно време.

Levodopa може да промени химично няколко диагностични лабораторни теста, включително за изследване на глюкоза, котни тела или катехоламини в урината и тези за глюкоза или пикочна киселина в кръвта. Лечението с levodopa потиска отговора към протеини в изследването на тироидната функция. Тестът на Кумбс може да стане фалшиво положителен при пациенти лекуващи се с Madopar.

Бременност и кърмене

Madopar е противопоказан по време на бременност и при жени във фертилна възраст, които не вземат адекватни контрацептивни мерки поради риска от увреждане на плода, наблюдаван при бременни зайци. Benserazideовият компонент е с доказано малформационен ефект върху костите при плъхове. Ако по време на лечение с Madopar се развие бременност, лечението трябва да бъде преустановено. Пациентки приемащи Madopar не трябва да кърмят новородените си.

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.

Нежелани лекарствени реакции

Поносимостта към Madopar при различните пациенти е различна и често има връзка със скоростта на повишаване на дозата. Често в началото на лечението с levodopa се съобщава за поява на нежелани реакции като гадене, повръщане,



загуба на апетит и анорексия, които са много по-редки при лечение с Madopar. При поява на подобни нежелани реакции, те могат до голяма степен да бъдат контролирани чрез приемането на Madopar по време или след хранене и чрез постепенно увеличаване на дозата. Освен това могат да се развият сърдечносъдови нарушения като аритмии и ортостатична хипотония, но те са по-редки при пациенти лекувани само с levodopa. При подобни ситуации ортостатичните нарушения отзвучават след намаляване на дозата приеман Madopar.

Често при пациенти с болестта на Паркинсон се наблюдават психиатрични нарушения, включително и при тези, които се лекуват с levodopa. Изразяват се в лека възбуда, раздразнителност, тревожност, безсъние, депресия, агресия, делузионни прояви, халюцинации и "размаскиране" на психози.

Независимо че рядко се съобщава за възможен антагонизъм между levodopa и diazepam, в общия случай diazepam (Valium Roche) и nitrazepam (Mogadon) са полезни при лечение съответно на възбудимост или безсъние, характерни за болестта на Паркинсон. Депресията може да бъде лекувана с трициклични антидепресанти, независимо, че се съобщава за изолирани случаи на хипертонични кризи при едновременно приложение с трициклични лекарства. ЕСТ може да се прилага, ако е подходящо. Инхибиторите на MAO, с изключение на селективните MAO-B инхибитори или селективни MAO-A инхибитори, не трябва да се прилагат.

Неволевите движения, често под формата на орални дискинезии и съпроводжани от педалиращо движение на крака, или от хореоидено-атетоиден тип, са често срещани особено при продължително лечение. Те обикновено са дозо-зависими и могат да изчезнат или да станат поносими след корекция на дозата.

При продължително приложение могат да се развият флукутации на терапевтичния отговор. Те включват епизоди на "замръзване", обръкване в края на дозата и така наречено "on-off" ефект. Пациентите могат да се подобрят, ако се намали дозата или чрез прилагане на по-малки и по-чести дози.

Други нежелани реакции, които се съобщават рядко при лечение с levodopa, включват диария, стомашно-чревна кървене, зачервяване, изпотяване и сънливост.

Има съобщения и за единични случаи на загуба или промяна на вкуса, алергични кожни реакции като пруритус и обрив.

Понякога отделяната при лечение с Madopar урина може да бъде с променен цвят, обикновено се зачервява и потъмнява при престояване. Тези промени се дължат на метаболити и не представляват проблем.

Транзиторно повишаване на SGOT и SGPT, както и на алкалната фосфатаза също се срещат. Понякога се повишават стойностите на серумната пикочна киселина и кръвна азот урея. В единични случаи се съобщава за хемолитична анемия, лека транзиторна левкопения и тромбоцитопения.



Предозиране

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

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

Трябва да се започне електрокардиографско мониториране и пациентът да е под постоянен контрол за аритмии. При нужда трябва да се приложи антиаритмично лечение, а останалите симптоми се лекуват при появата им.

Фармакологични данни

Фармакокинетика

Абсорбция

Форма с контролирано освобождаване

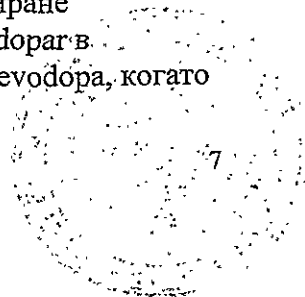
Фармакокинетичната характеристика на Madopar HBS се различава от тази на стандартните форми на Madopar (капсули и таблетки). Лекарствените съставки се освобождават бавно в стомаха. Максималната плазмена концентрация на levodopa, която е 20 – 30 % от наблюдаваната при стандартните форми, се достига 2 - 3 часа след прилагането. Интервалът от време, през което плазмените концентрации са равни или по-високи от половината на максималната концентрация е удължен в сравнение със стандартните форми на Madopar, което говори за изразен контрол върху освобождаването. Бионаличността на Madopar HBS е 50 – 70 % от тази на стандартните форми и не се повлиява от храната. Максималните плазмени концентрации на levodopa също не се повлияват от приемането на храна, но след хранене те се достигат 5 часа след прилагането на Madopar HBS. Едновременното прилагане на антиациди и Madopar HBS намалява обема на резорбция на levodopa с 32 % (виж Взаимодействия).

Разпределение

Levodopa преминава през кръвно-мозъчната бариера чрез системата за сатуриран транспорт. е 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-метирането, при което се формира 3-О-метилдопа, който е с време на полу.елиминиране 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 лигавица и черния дроб.

Излъчване

В присъствието на периферен декарбоксилазен инхибитор - benserazide, времето за полу-елиминиране на levodopa е приблизително 1.5 часа. При пациенти в напреднала възраст времето за полу.елиминиране леко (с 25%) се удължава. Клирънсът на levodopa е 430 ml/min. Елиминирането на levodopa се реализира чрез биотрансформация и екскреция на метаболитите в урината. В урината лекарството в непроменена форма е приблизително 7% от дозата.

Benserazide се елиминира почти напълно чрез метаболизъм. Метаболитите основно се излъчват в урината и в по-малка част - в тънките черва.

Фармацевтични данни

Списък на помощните вещества

Капсули HBS:

Methylhydroxypropylcellulose	115,0 mg
Hydrogenated vegetable oil	30,0 mg
Calcium hydrogen phosphate	27,50 mg
Mannitol	80, 0 mg
Povidone	6,0 mg
Talc	10,0 mg
Magnesium stearate	5,0 mg

Капсулна обвивка:

Gelatin, Indigotine E 132, Titanium dioxide E 171, Iron oxide E 172

Несъвместимости

Не са известни

Срок на годност

Madopar[®] HBS capsules

3 години

Специални предпазни мерки при съхранение

Препоръчва се температура на съхранение до 25°C.

Пазете от влага.

Вид и съдържание на опаковката



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

Притежател на разрешението за употреба :
F.Hoffmann – La Roche Ltd., Basel,Switzerland.

