

## 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, безцветни, 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.

##### *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 или до появата на нежелани реакции.

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. антихолиннергици 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*

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

Няма фармакокинетични данни с леводопа при пациенти с бъбречно увреждане. Мадопар се понася добре от уремични пациенти на хемодиализа.

*Пациенти с чернодробно увреждане*

Леводопа се биотрансформира основно чрез декарбоксилазата на ароматните аминокиселини, която се намира в голяма степен в чревния тракт, в бъбреците и сърцето, както и в черния дроб.

Няма фармакокинетични данни с леводопа при пациенти с чернодробно увреждане.

#### *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.

Мадопар диспергиращи се таблетки са предназначени за перорално приложение. Мадопар трябва да се приема по възможност 30 минути преди или един час след хранене. 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 лека 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**

Свръхчувствителност към леводопа или бензеразид, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Леводопа-бензеразид е противопоказан при: пациенти със закритоъгълна глаукома (той може да се използва при откритоъгълна глаукома, ако вътреочното налягане остане под контрол); тежки психоневрози или психози; с декомпенсирана ендокринна (напр. феохромоцитом, хипертиреозидизъм, синдром на Cushing), бъбречна (с изключение на пациенти със синдром на неспокойните крака (RLS), които са на диализа) или чернодробна функция; сърдечни заболявания (напр. тежки сърдечни аритмии и сърдечна недостатъчност).

Леводопа-бензеразид не трябва да се прилага едновременно или до 2 седмици след преустановяване на лечението с инхибитори на моноаминооксидазата (MAO), с изключение на селективните MAO-B инхибитори (напр. селегилин и разагилин) или селективни MAO-A инхибитори (напр. моклобемид). Комбинация от MAO-A и MAO-B инхибитори е равностойна на неселективно-MAO-инхибиране и поради това тази комбинация не трябва да се използва едновременно с леводопа-бензеразид (вж. точка 4.5).

Леводопа-бензеразид не трябва да се дава на пациенти под 25-годишна възраст (развитието на скелета трябва да е приключило).

Леводопа-бензеразид не трябва да се дава на бременни жени или на жени с детороден потенциал при отсъствие на адекватна контрацепция. Ако настъпи бременност при жена, която приема леводопа-бензеразид, лекарството трябва да се преустанови (според преценката на лекуващия лекар).

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

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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

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

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

Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите с рискови фактори (напр. хора в старческа възраст, едновременно приложение на антихипертензивни лекарства или други лекарства с ортостатичен потенциал) или с анамнеза за ортостатична хипотония, особено в началото на лечението или при увеличаване на дозата.

Има съобщения, че леводопа-бензеразид индуцира намаление на броя на кръвните клетки (напр. хемолитична анемия, тромбоцитопения и левкопения). В няколко случая се съобщава за агранулоцитоза и панцитопения, при които връзката с леводопа-бензеразид не е установена, но не може да се изключи напълно. Поради това, по време на лечението трябва да се извършва периодична оценка на кръвната картина.

Депресията може да бъде част от клиничната картина на пациенти с болестта на Паркинсон и RLS, а може също да възникне и при болни, лекувани с леводопа-бензеразид. Всички пациенти трябва да се наблюдават внимателно за психологични промени и депресия със или без суицидни намерения.

##### *Синдром на допаминовата дисрегулация (DDS)*

Леводопа-бензеразид 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.

Когато други лекарства трябва да се прилагат едновременно с леводопа-бензеразид, пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно за необичайни нежелани реакции или засилване на ефектите.

Ако се налага обща анестезия, обичайното лечение с леводопа-бензеразид 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 леводопа-бензеразид 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 леводопа-бензеразид. Лечението с леводопа-бензеразид може да се възобнови след операцията, като дозата трябва да се увеличава постепенно до достигане на предоперативното ниво.

Лечението с леводопа-бензеразид 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, като му се приложи бързо и подходящо симптоматично лечение. То може да включва възобновяване на лечението с леводопа-бензеразид, след като бъде направена съответната оценка на състоянието.

Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) може да се дава едновременно с леводопа-бензеразид, тъй като наличието на инхибитор на декарбоксилазата защитава от периферна трансформация на леводопа, която се ускорява от пиридоксин.

Приложението на леводопа е било свързано със сънливост и епизоди от 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).

#### *Нарушения на контрола на импулсите*

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 и/или друго допаминергично лечение, съдържащо леводопа, включително леводопа-бензеразид. При развитие на такива симптоми се препоръчва преразглеждане на лечението. Не е установена причинно-следствена връзка между приложението на леводопа-бензеразид, който не е допаминов агонист, и тези събития. Все пак се препоръчва повишено внимание, тъй като леводопа-бензеразид е допаминергично лекарство.

*Трябва да се внимава, когато леводопа-бензеразид се използва при следните обстоятелства:* при ендокринни, бъбречни, белодробни или сърдечносъдови заболявания, особено при наличие на анамнеза за инфаркт на миокарда или аритмия; психични нарушения (напр. депресия); чернодробно нарушение; пептична язва; остеомаляция; когато се налага използването на лекарства със симпатикомиметично действие (напр. при бронхиална астма) поради възможното засилване на сърдечносъдовите ефекти на леводопа; когато се използват антихипертензивни лекарства поради възможно засилване на хипотензивното действие.

### *Лабораторни изследвания*

Препоръчва се по време на лечението да се прави периодична оценка на броя на кръвните клетки, на чернодробната, хемопоетичната, бъбречната и сърдечносъдовата функция.

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

Пациентите, които се подобряват от лечение с леводопа-бензеразид, трябва да бъдат съветвани да възобновят нормалната си активност постепенно, тъй като бързото раздвижване може да увеличи риска от нараняване.

### *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 леводопа-бензеразид понижава скоростта, но не и степента на абсорбция на леводопа. Трихексифенидил, когато се прилага едновременно с леводопа-бензеразид 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, изглежда са клинично значими при някои, но не при всички пациенти.

Метоклопрамид засилва скоростта на абсорбция на леводопа.

Домперидон може да увеличи бионаличността на леводопа чрез стимулиране на изпразването на стомаха.

### Фармакодинамични взаимодействия

Невролептици, опиати и антихипертензивни лекарства, които съдържат резерпин, потискат действието на леводопа-бензеразид.

Едновременното приложение на антипсихотици, притежаващи свойството да блокират допаминовите рецептори, особено D2-рецепторните антагонисти, може да антагонизира антипаркинсоновите ефекти на леводопа-бензеразид и поради това трябва да се извършва внимателно, а пациентът трябва да се наблюдава стриктно за загуба на антипаркинсоновия ефект и влошаване на паркинсоновите симптоми.

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.

Ако леводопа-бензеразид се приема от пациенти, получаващи ирверзибилни неселективни МАО-инхибитори, трябва да се предвиди интервал поне от 2 седмици между преустановяването на МАО-инхибитора и началото на лечението с леводопа-бензеразид, в противен случай е възможно да възникнат нежелани реакции като хипертонични кризи (вж. точка 4.3. Противопоказания). Леводопа-бензеразид не трябва да се прилага едновременно с МАО-инхибитори. Селективните МАО-В инхибитори, като селегилин и разагилин, и селективните МАО-А инхибитори, като моклобемид, могат да бъдат предписвани на пациенти, които се лекуват с леводопа-бензеразид. 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 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 4.3. Противопоказания).

Едновременното приложение на леводопа-бензеразид със симпатикомиметици (такива като епинефрин, норепинефрин, изопротеренол или амфетамин, които стимулират симпатиковата нервна система) може да засили техните ефекти и поради това тези комбинации не се препоръчват. В случай, че едновременното приложение се окаже необходимо, много е важно да се наблюдава внимателно реакцията на сърдечносъдовата система, а дозата на симпатикомиметиците може да се наложи да бъде намалена.

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 леводопа-бензеразид или на другите вещества. Когато се започва адювантно лечение с инхибитор на СОМТ, може да се наложи намаление на дозата на леводопа-бензеразид. Лечението с антихолинергичните лекарства не трябва да се преустановява внезапно, когато се започва терапия с леводопа-бензеразид, тъй като трябва да мине известно време, преди да започне ефектът на леводопа.

Рядко се съобщава за възможен антагонизъм между леводопа и диазепам.

Леводопа може да повлияе резултатите от лабораторни изследвания, включително тестове за катехоламини, креатинин, пикочна киселина и глюкоза. 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 леводопа-бензеразид.

Когато лекарството се према с храна, богата на протеини, се наблюдава намаляване на ефекта му.

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 такива лекарства трябва да става с повишено внимание.

Обща анестезия с халотан: приемът на леводопа-бензеразид 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.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Лечението с леводопа-бензеразид е противопоказано при бременност и при жени с детороден потенциал, 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 (вж. точки 4.3 и 5.3). Ако настъпи бременност при жена, приемаща леводопа-бензеразид, приложението на лекарството трябва да се преустанови.

Пациентки, които приемат леводопа-бензеразид, не трябва да кърмят. Тъй като не е известно дали бензеразид преминава в кърмата, майки, при които се налага лечение с леводопа-бензеразид, 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

Пациентите, които се лекуват с леводопа и получават 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

При приложение на леводопа-бензеразид се съобщават следните нежелани реакции (с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)):

Категориите по отношение на честота са, както следва:

Много чести:  $\geq 1/10$ ;

Чести  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ;

Нечести  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ;

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ );

Много редки ( $< 1/10\ 000$ );

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
с неизвестна честота	Хемолитична анемия
	Преходна левкопения
	Тромбоцитопения
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
с неизвестна честота	Намален апетит
<b>Психични нарушения</b>	
с неизвестна честота	Синдром на допаминова дисрегулация
	Състояние на объркване



	Депресия
	Ажитация*
	Тревожност*
	Безсъние*
	Халюцинации*
	Налудности*
	Дезориентация*
	Патологична страст към хазарт
	Повишено либидо
	Хиперсексуалност
	Компулсивно пазаруване
	Преляждане
	Симптом на нарушено хранене
<b>Нарушения на нервната система</b>	
с неизвестна честота	Агеузия
	Дизгеузия
	Дискинезия (хореиформена и атетозна)
	<i>Флуктуации в терапевтичния отговор</i>
	Феномен на замръзване
	Влошаване в края на дозата
	Ефекта „on и off”
	Сънливост
	Внезапно заспиване
<b>Сърдечни нарушения</b>	
с неизвестна честота	Аритмия
<b>Съдови нарушения</b>	
с неизвестна честота	Ортостатична хипотония
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
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
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
с неизвестна честота	Повишени трансаминази
	Повишена алкална фосфатаза
	Повишена гама-глутамилтрансфераза
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
с неизвестна честота	Сърбеж
	Обрив
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
с неизвестна честота	Синдром на неспокойните крака
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
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.

*Нарушения на кръвта и лимфната система:* Както при всяко продължително лечение с лекарства, съдържащи леводопа, трябва периодично да се проследяват броят на кръвните клетки и чернодробната, и бъбречната функция.

*Психични нарушения:* Съобщава се за синдром на допаминвата дисрегулация (DDS).

*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 флукутации в терапевтичния отговор. Това включва епизоди на „замръзване”, влошаване в края на дозата и ефекта „on-off”. 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 леводопа-бензеразид е свързано със сънливост, като много рядко е било свързано с прекомерна сънливост през деня и с епизоди на внезапно настъпващо заспиване.

*Съдови нарушения:* Ортостатичните нарушения обикновено се подобряват след намаляване на дозата на леводопа-бензеразид.

*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 леводопа-бензеразид се приема с храна или течност, или чрез бавно увеличение на дозата.

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:* 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](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

##### *Симптоми и признаци*

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

##### *Лечение*

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

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

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

Приложението на инхибитор на периферната декарбоксилаза, който блокира екстрацеребралното 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 хронично лечение с Мадопар.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

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 Мадопар. Абсолютната бионаличност на леводопа от стандартно приложен Мадопар 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 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.

### 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-метилиране с образуване на 3-О-метилдопа, който има елиминационен полуживот от приблизително 15 часа и кумулира при 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, 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%).

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

### *Карциногенност*

Не са провеждани изследвания с Мадопар по отношение на карциногенността.

### *Мутагенност*

При тест на Ames не е наблюдавано Мадопар (леводопа и бензеразид) да проявяват мутагенна активност. Други данни не са налични.

#### *Увреждане на фертилитета*

Не са провеждани изпитвания с Мадопар по отношение на фертилитета при животните.

#### *Тератогенност*

Изследванията 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 изследвания 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, съдържащи 100 диспергиращи се таблетки.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рош България ЕООД, ул. „Бяло поле” № 16, София 1618, 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**

Февруари 2016 г.

Мадорат е регистрирана търговска марка.