

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване  
Madopar HBS 100 mg/25 mg prolonged-release capsules, hard

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула Мадопар HBS 100 mg/25 mg съдържа 100,0 mg леводопа (*levodopa*) и 25 mg бензеразид (*benserazide*) (като бензеразидов хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула с удължено освобождаване.

Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване са със сивосиньо, непрозрачно тяло и тъмнозелено, непрозрачно капаче, с надпис ROCHE.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на всички стадии на болестта на Паркинсон. Пациенти с флуктуации, свързани с плазмените концентрации на леводопа или с времето на дозиране, напр. влошаване в края на дозовия период или с „off-ефекти“, е по-вероятно да имат полза от преминаване към лечение с Мадопар HBS.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

*Възрастни, включително и пациенти в старческа възраст*

Дозировката и начинът на приложение варират значително и трябва да се титрират според нуждите на отделния пациент.

Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване трябва винаги да се поглъщат цели, без да се дъвчат, за предпочитане с малко вода. Те може да се приемат със или без храна, но трябва да се избягват антиацидните средства. Мадопар трябва да се приема по възможност 30 минути преди или един час след хранене. Нежеланите ефекти 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.

Съобщават се положителни резултати при пациенти с нощно обездвижване след постепенно увеличаване на последната вечерна доза до две твърди капсули Мадопар HBS 100 mg/25 mg с удължено освобождаване преди лягане.

*Пациенти, които не се лекуват в момента с леводопа*

При пациенти с леко до умерено изразено заболяване препоръчителната начална доза е една твърда капсула Мадопар HBS 100 mg/25 mg с удължено освобождаване, три пъти дневно, по време на хранене. По правило, поради намалената бионаличност ще са необходими по-високи дози Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване в сравнение с конвенционалните комбинации на леводопа с инхибитор на декарбоксилазата. Началната доза не трябва да надхвърля 600 mg дневно.

Някои пациенти може да се нуждаят от допълнителна доза конвенционален Мадопар или диспергиращ се Мадопар заедно с първата сутрешна доза Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване за компенсирание на по-постепенното начало на ефекта при лекарствената форма с удължено освобождаване.

При лош отговор към Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване при обща дневна доза Мадопар HBS плюс допълнителния конвенционален Мадопар, съответстваща на 1 200 mg леводопа, приложението на Мадопар HBS трябва да се преустанови и да се помисли за алтернативно лечение.

*Пациенти, които в момента се лекуват с леводопа*

Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване трябва да замени стандартното лечение с леводопа-инхибитор на декарбоксилазата, като се използва една твърда капсула Мадопар HBS на 100 mg леводопа. Например, ако пациентът преди това е получавал дневни дози от 200 mg леводопа с инхибитор на декарбоксилазата, тогава лечението трябва да започне с две твърди капсули Мадопар HBS. Терапията трябва да продължи със същата честота на дозиране както преди това.

Установено е, че с Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване е подходящо 50% увеличение на дневната доза на леводопа в сравнение с предишната терапия. Дозата трябва да се титрира през 2 до 3 дни, като се прилага увеличение на дозата на Мадопар HBS твърди капсули и се предвиди период до 4 седмици за оптимизиране на дозата.

Пациентите, които вече прилагат лечение с леводопа, трябва да знаят, че тяхното състояние може първоначално да се влоши до установяване на оптималната схема на дозиране. През началния период на коригиране на дозата се препоръчва внимателно лекарско наблюдение на пациента.

*Педиатрична популация*

Не се препоръчва употребата при пациенти под 25-годишна възраст и поради това липсват препоръки за дозиране на Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване при деца.

*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.

### **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, лекарственият продукт 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 допаминавата дисрегулация (DDS)*

Леводопа-бензеразид може да индуцира синдром на допаминава 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 лекарствения продукт 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.

Има отделни съобщения за невролептичен малигненоподобен синдром, включващ хипертермия, при внезапно прекъсване на лечение с продукти, съдържащи леводопа. Поради това внезапно преустановяване на лечението с леводопа-бензеразид без стриктно наблюдение или тъй наречена „лекарствена ваканция“ трябва да се избягва.

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.

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.

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.

#### *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 иререверзибилни неселективни MAO-инхибитори, трябва да се предвиди интервал поне от 2 седмици между преустановяването на MAO-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 MAO-инхибитори. 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 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 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 4.3. 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 антиацидни средства с леводопа-бензеразид HBS понижава степента на абсорбция на леводопа с 32%.

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 лекарствения продукт трябва да се преустанови.

Жени, 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 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

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
Преяждане	
Симптом на нарушено хранене	



<b>Нарушения на нервната система</b>	
с неизвестна честота	Агеузия
	Дизгеузия
	Дискинезия (хореiformна 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 допаминовата 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. като сърдечна аритмия), психични нарушения (напр. като объркване и безсъние), стомашно-чревни

нарушения (напр. като гадене и повръщане) и необичайни произволни движения (вж. точка 4.8). Ако пациентът е предозирал леводопа-бензеразид HBS, който е с контролирано освобождаване, проявата на симптомите и признаците може да се забави поради забавената абсорбция на активните съставки в стомаха.

### *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 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 substantia 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**

Мадопар HBS е лекарствена форма с контролирано освобождаване, която осигурява по-продължителни, но по-ниски максимални плазмени концентрации на леводопа в сравнение със стандартния Мадопар или други конвенционални форми на леводопа.

#### Абсорбция

Активните съставки на Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване се освобождават бавно в стомаха и максималната плазмена концентрация на леводопа се достига

приблизително 3 часа след приема. Кривата плазмена концентрация-време на леводопа показва по-дълга „полу-продължителност“ (= периода от време, когато плазмените концентрации са равни или по-високи от половината от максималната концентрация) в сравнение със стандартния Мадопар, което е признак за наличие на подчертани свойства на контролирано освобождаване. Бионаличността на Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване е приблизително 50-70% от тази на стандартния Мадопар и не се влияе от храната. Максималните плазмени концентрации на леводопа не се повлияват от храната, но се достигат по-късно (пет часа) след постпрандиално приложение. Едновременното приложение на антиациди с Мадопар HBS намалява степента на абсорбция на леводопа с 32%.

#### 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-метиране 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**

*Съдържимо на капсулата:*

Калциев хидрогенфосфат, безводен

Метилхидроксипропилцелулоза

Хидрогенирано растително масло

Манитол

Талк

Повидон

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 полиетиленова капачка на винт, с включен сушител. Бутилките съдържат 100 капсули.

### **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-3296  
Регистрационен № 20030139

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

Дата на първо разрешаване: 08.02.1993 г.  
Дата на последно подновяване: 30.10.2008 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Февруари 2016 г.

Мадорат е регистрирана търговска марка.