

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Madopar 200 mg/50 mg tabletes

Madopar 100 mg/25 mg disperģējamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Madopar kā aktīvās vielas satur levodopu (*levodopum*) [3-(3,4-dihidroksifenil)-L-alanīns] un dekarboksilāzes inhibitoru benserazīdu (*benserazidum*) [1-DL-serīna-2-(2,3,4-trihidroksibenzil)-hidrazīds], attiecībā 4:1.

Madopar 200 mg/50 mg tabletes

Katra tablete satur 200 mg levodopas un 57 mg benserazīda hidrohlorīda (atbilst 50 mg benserazīda).

Madopar 100 mg/25 mg disperģējamās tabletes

Katra tablete satur 100 mg levodopas un 28,5 mg benserazīda hidrohlorīda (atbilst 25 mg benserazīda).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Madopar 200 mg/50 mg tabletes - rozā, cilindriskas, abpusēji izliektas formas tabletes ar krustveida dalījuma līniju. Tabletēm ir dalījuma līnija, tāpēc tās var viegli sadalīt uz pusēm vai četrās vienādās devās. Tabletes salaušana atvieglo tabletes norīšanu.

Disperģējamā tablete.

Madopar 100 mg/25 mg disperģējamās tabletes – baltas tabletes ar dalījuma līniju. Tabletes var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Parkinsona slimība

Madopar indicēts Parkinsona slimības ārstēšanai.

Nemierīgo kāju sindroms (NKS)

Madopar indicēts NKS simptomātiskai terapijai, tai skaitā:

- idiopātiskam NKS;
- NKS, ko izraisa jūsi ar hemodialīzi ārstēta nieru mazspēja.

4.2. Devas un lietošanas veids

Lietošanas veids

Standarta Madopar tabletēm ir dalījuma līnija, tabletes pārļaušana atvieglo tabletes norīšanu. Tableti var sadalīt vienādās devās.

Madopar 100 mg/25 mg disperģējamās tabletes ir zāļu forma, kas piemērota pacientiem ar disfāģiju (rīšanas traucējumiem) vai pacientiem, kuriem nepieciešama ātrāka zāļu iedarbība, piemēram,

pacienti ar agrīnu rīta un pēcpusdienas akinēziju, kā arī pacientiem ar aizkavētu zāļu iedarbības sākumu vai devas beigu fenomenu.

Madopar 100 mg/25 mg disperģējamās tabletes jāšķīdina ceturtdaļā glāzes ūdens (apmēram 25 - 50 ml). Pilnībā izšķīdusi tablete dažās minūtēs izveido pienam līdzīgu suspensiju. Pirms dzeršanas ieteicams suspensiju samaisīt, jo ātri veidojas nogulsnes. Madopar disperģējamās tabletes jāizlieto pusstundas laikā pēc suspensijas pagatavošanas.

Parkinsona slimība

Ja vien iespējams, Madopar tūlītējas darbības (standarta un disperģējamās tabletes) formas jālieto 30 minūtes pirms vai stundu pēc ēšanas, lai izvairītos no uztura olbaltumvielu konkurējošās ietekmes uz levodopas uzsūkšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu) un sekmētu ātrāku darbības sākumu. Nevēlamas kuņģa-zarnu trakta blakusparādības, kas raksturīgas galvenokārt terapijas sākuma posmam, parasti var kontrolēt, ja Madopar lieto kopā ar maz olbaltumvielu saturošu uzkodu (piemēram, cepumu) vai šķidrumu, vai palielinot devu pakāpeniski.

Standarta devas

Terapija ar Madopar jāuzsāk pakāpeniski; deva jāpiemēro individuāli, palielinot to, kamēr tiek sasniegts optimāls efekts. Tāpēc zemāk minētās devas uzskatāmas tikai par vadlīnijām.

Sākotnējā terapija

Agrīnā Parkinsona slimības stadijā ieteicams sākt terapiju ar 1/4 Madopar 200 mg/50 mg tabletes trīs līdz četras reizes dienā. Tiklīdz sasniegta sākotnējās devas tolerance, deva pakāpeniski jāpalielina saskaņā ar pacienta atbildes reakciju.

Optimāla reakcija parasti tiek sasniegta ar Madopar diennakts devu, kas atbilst 300-800 mg levodopas + 75-200 mg benserazīda, kas sadalīti 3 vai vairākās dienas devās. Lai sasniegtu optimālu efektu, nepieciešamas vidēji 4-6 nedēļas. Ja nepieciešams vēl vairāk palielināt devu, tas jā dara ar mēneša intervālu.

Uzturošā terapija

Vidēji uzturošā deva ir 1 Madopar 100 mg/25 mg tablete 3 - 6 reizes dienā. Devu skaits (ne mazāk par trijām) un to lietošanas intervāli jānosaka individuāli katram pacientam, lai sasniegtu optimālo efektu. Lai sasniegtu optimālu efektu, standarta Madopar var aizstāt ar Madopar HBS un Madopar disperģējamo tablešu kombināciju.

Nemierīgo kāju sindroms (NKS)

Madopar maksimālā diennakts deva nedrīkst pārsniegt 500 mg.

Idiopātisks nemierīgo kāju sindroms

Deva jālieto 1 stundu pirms gulētiešanas. Lai izvairītos no kuņģa un zarnu trakta blakusparādībām, to var lietot kopā ar uzkodu ar zemu olbaltumvielu saturu.

NKS ar iemigšanas grūtībām

Pacientus ar nemierīgo kāju sindromu un iemigšanas grūtībām ieteicams ārstēt ar Madopar standarta zāļu formu. Ieteicamā sākuma deva 62,5 – 125 mg Madopar. Ja simptomi saglabājas, devu ieteicams palielināt līdz 250 mg Madopar.

NKS ar iemigšanas grūtībām un miega traucējumiem naktī

Pacientus ar NKS, iemigšanas grūtībām un miega traucējumiem naktī ieteicams ārstēt ar vienu Madopar HBS kapsulu kopā ar vienu standarta Madopar 125 mg tableti pirms došanās pie miera. Ja šāda deva nenodrošina apmierinošu simptomu uzlabošanos nakts otrajā pusē, ieteicams Madopar HBS kapsulu devu palielināt līdz 2 kapsulām.

NKS ar iemigšanas grūtībām un miega traucējumiem naktī un papildus traucējumiem dienas laikā

Šādiem pacientiem ieteicams papildus ordinēt 125 mg disperģējamās vai standarta Madopar tabletes, lai kopējā diennakts deva nepārsniegtu 500 mg Madopar.

NKS, ko izraisījuši ar hemodialīzi ārstēta nieru mazspēja

Pacientus ar NKS hemodialīzes laikā ieteicams ārstēt ar 125 mg disperģējamām vai standarta Madopar tabletēm 30 minūtes pirms dialīzes.

Īpaši dozēšanas norādījumi*Parkinsona slimība*

Visiem pacientiem deva rūpīgi jātitrē. Pacienti, kuri lieto citas pretparkinsonisma zāles, var lietot Madopar. Pēc Madopar terapeitiskā efekta iegūšanas, citu medikamentu devas pakāpeniski var samazināt vai pārtraukt šo medikamentu lietošanu.

Madopar disperģējamās tabletes ir īpaši piemērotas pacientiem ar disfāģiju (rīšanas grūtībām) vai ja nepieciešams ātrāks darbības sākums, piemēram, ja pacientiem ir akinēzija, kas parādās agri no rīta vai pēcpusdienā, vai pacientiem ar aizkavētu zāļu iedarbības sākuma vai zāļu iedarbības beigu fenomenu. Pacientiem, kuri cieš no smagām zāļu ietekmes svārstībām dienas laikā ("zāļu iedarbības sākuma - zāļu iedarbības beigu" fenomens), jālieto mazākas un biežākas devas vai jāpāriet uz Madopar HBS.

Nemierīgo kāju sindroms

Lai novērstu pasliktināšanos (piemēram, NKS simptomu parādīšanos dienas sākumā, simptomu smaguma palielināšanos un citu ķermeņa daļu iesaistīšanos), Madopar diennakts deva nedrīkst pārsniegt maksimāli pieļaujamo devu.

Ja pasliktināšanos tomēr novēro, svarīgi nepārsniegt maksimālo diennakts devu. Pasliktināšanās vai recidīva gadījumā jāapsver papildu terapijas iespēja ar levodopa devas samazināšanu vai pakāpenisku levodopas atcelšanu un tās aizstāšana ar citām zālēm.

Lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Levodopas farmakokinētikas dati pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami.

Levodopa un benserazīds plaši metabolizējas, un mazāk par 10% levodopas neizmainītā veidā izdalās caur nierēm. Tāpēc vieglu un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā nav nepieciešama devas samazināšana (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti ar urēmiju, kuriem tiek veikta hemodialīze, Madopar panes labi.

Lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem Madopar drošums un efektivitāte nav noskaidrota (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Levodopas farmakokinētikas dati pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Pediatriskā populācija

Madopar lietošana pacientiem līdz 25 gadu vecumam ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Madopar ir kontrindicēts:

- pacientiem ar paaugstinātu jutību pret levodopu, benserazīdu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- pacientiem, kuri lieto neselektīvus monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitorus, jo pastāv hipertensīvas krīzes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tomēr selektīvi MAO-B inhibitori, piemēram, selegilīns un rasagilīns, vai selektīvi MAO-A inhibitori, piemēram, moklobemīds, nav kontrindicēti. MAO-A un MAO-B inhibitoru kombinācija atbilst neselektīvai MAO inhibīcijai, tādēļ šo kombināciju nedrīkst lietot vienlaikus ar Madopar (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- pacientiem ar endokrīno (piemēram, feohromocitoma, hipertireoze, Kušinga sindroms), nieru

(izņemot NKS pacientus, kuriem veic dialīzi) vai aknu darbības traucējumiem, sirdsdarbības traucējumiem (piemēram, nopietna sirds aritmija un sirds mazspēja), psihiskām slimībām ar psihotisku komponenti vai slēgta kakta glaukomu;

- pacientiem, kuri jaunāki par 25 gadiem (jābūt pabeigtai skeleta attīstībai);
- grūtniecības laikā vai sievietēm ar reproduktīvu potenciālu, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.6. apakšpunktu). Ja sievietei, kura lieto Madopar, iestājas grūtniecība, zāļu lietošana jāpārtrauc (kā ieteicis ārsts, kas parakstījis zāles).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Imūnsistēmas reakcijas

Jutīgiem indivīdiem var rasties paaugstinātas jutības reakcijas.

Ietekme uz neiroloģiskām un psihiskām funkcijām

Madopar lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi. Pēkšņa zāļu lietošanas pārtraukšana var izraisīt neiroleptiskam ļaundabīgam sindromam līdzīgas izpausmes (ar hipertermiju, muskuļu rigiditāti, iespējamām psiholoģiskiem traucējumiem un seruma kreatinīna fosfokināzes paaugstināšanos), kas var būt bīstamas dzīvībai. Ja novēro šādu simptomu vai pazīmju kombināciju, pacientam jāpaliek medicīniskā uzraudzībā un, ja nepieciešams, viņš jāhospitalizē un nekavējoties jāordinē atbilstoša simptomātiska terapija. Pēc atbilstošas stāvokļa izvērtēšanas var atsākt terapiju ar Madopar.

Uzmanīgi jānovēro, vai pacientiem neattīstās nevēlamas psihiska rakstura blakusparādības.

Depresija var būt daļa no Parkinsona slimības un NKS klīniskās ainas, un tā var rasties arī pacientiem, kuri lieto Madopar.

Levodopas lietošana tikusi saistīta ar somnolenci un pēkšņas iemigšanas epizodēm. Pēkšņa iemigšana ikdienas aktivitāšu laikā, dažkārt neapzinoties un bez brīdinājuma pazīmēm, novērota ļoti reti. Pacienti par to jāinformē un jābrīdina, ka levodopas lietošanas laikā nepieciešama piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus. Pacientiem, kuriem kaut reizi bijusi somnolence un/vai pēkšņas iemigšanas epizode, jāatturas no transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas. Turpmāk jāapsver arī devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Dopamīnerģiski līdzekļi: pacientiem, kuriem Parkinsona slimība ārstēta ar dopamīna agonistiem, novēroti impulsu kontroles traucējumi, piemēram, patoloģiska tieksme uz azartspēlēm, pastiprināta dzimumdzīve un hiperseksualitāte. Cēloniska saistība starp Madopar, kas nav dopamīna agonists, un šīm parādībām nav pierādīta. Taču ieteicams ievērot piesardzību, jo Madopar ir dopamīnerģisks līdzeklis.

Ietekme uz acīm

Levodopa teorētiski var paaugstināt intraokulāro spiedienu, tāpēc pacientiem ar atvērta kakta glaukomu ieteicams regulāri kontrolēt intraokulāro spiedienu.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Ja pacientam, kurš lieto levodopu nepieciešama vispārējā narkoze, līdz operācijai jāturpina parastā Madopar lietošanas shēma, cik vien ilgi iespējams, izņemot gadījumus, kad narkozei lieto halotānu. Ja vispārējo narkozi ierosina ar halotānu, Madopar lietošanu jāpārtrauc 12 – 48 stundas pirms ķirurģiskas operācijas, jo pacientiem, kuri lieto Madopar, var rasties asinsspiediena svārstības un/vai aritmija. Pēc operācijas var atsākt terapiju ar Madopar; deva jāpalielina pakāpeniski līdz pirmsoperācijas līmenim.

Ja Madopar jālieto pacientiem, kuri jau lieto neatgriezeniskas darbības neselektīvus MAO inhibitorus, no MAO inhibitora lietošanas pārtraukšanas līdz Madopar terapijas uzsākšanai ir jābūt vismaz 2 nedēļu starplaikam. Neievērojot šādu starplaiku, ir lielāka nevēlamo blakusparādību, piemēram, hipertensīvās krīzes, rašanās iespēja (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Vienlaikus lietojot antipsihotiskos līdzekļus ar dopamīna receptorus bloķējošu darbību, īpaši D2-receptoru antagonistus, iespējama levodopa-benserazīda antiparkinsonisma iedarbībai pretēja ietekme. Levodopa var samazināt šo zāļu antipsihotisko iedarbību. Lietojot šīs zāles vienlaikus, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Madopar nedrīkst lietot vienlaikus ar simpatomimētiskiem līdzekļiem (piemēram, epinefrīnu, norepinefrīnu, izoproterenolu un amfetamīnu), jo var pastiprināties to iedarbība. Ja šāda lietošana ir nepieciešama, pastiprināti jākontrolē sirds un asinsvadu sistēmas darbība un var būt jāsamazina simpatomimētiskā līdzekļa deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Uzsākot papildterapiju ar KOMT inhibitoru, var būt nepieciešama Madopar devas samazināšana.

Pēc Madopar terapijas uzsākšanas antiholīnērgisko līdzekļu lietošanu nedrīkst strauji pārtraukt, jo levodopa iedarbība sākas pakāpeniski.

Pieļaujama lietošana kombinācijā ar antiholīnērgiskiem līdzekļiem, amantadīnu, selegilīnu, bromokriptīnu un dopamīna agonistiem, lai arī šādas lietošanas rezultātā var pastiprināties gan vēlāmā, gan nevēlamā terapijas iedarbība. Var būt nepieciešams samazināt Madopar vai citu zāļu devas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laboratoriskie izmeklējumi

Terapijas laikā periodiski jāizvērtē aknu funkcija, kā arī jāveic asins šūnu skaita kontrole (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar cukura diabētu bieži jānosaka cukura līmenis asinīs, un pret diabēta līdzekļu deva jāpielāgo atkarībā no cukura līmeņa asinīs.

Levodopu-benserazīdu lietojot pacientiem, kuriem jau pirms terapijas ir vainagartērijas bojājumi, aritmija vai sirds mazspēja, jāievēro piesardzība (skatīt arī 4.3. apakšpunktu). Šādiem pacientiem terapijas sākšanas posmā, bet turpmāk regulāri visā terapijas laikā sevišķi rūpīgi jākontrolē sirds darbība.

Ieteicama rūpīga to pacientu uzraudzība, kuriem ir ortostatiskās hipotensijas riska faktori (piemēram, gados vecāki pacienti, vienlaikus lietoti antihipertensīvie līdzekļi vai citas zāles ar ortostatisku blakusparādību risku) vai ortostatiskā hipotensija anamnēzē, īpaši terapijas sākumā vai devas palielināšanas laikā.

Ziņots, ka levodopa-benserazīds izraisa asins šūnu skaita samazināšanos (piemēram, hemolītisko anēmiju, trombocitopēniju un leukopēniju). Ziņots par dažiem agranulocitozes un pancitopēnijas gadījumiem, kad nebija iespējams ne pierādīt, ne pilnīgi izslēgt saistību ar levodopu-benserazīdu. Tādēļ terapijas laikā periodiski jānotic pilna asins aina.

Atkarība un pārmērīga lietošana

Levodopa-benserazīds var izraisīt dopamīna disregulācijas sindromu, kas izraisa pārmērīgu šo zāļu lietošanu. Nelielam Parkinsona slimību pacientu skaitam ir kognitīvi un uzvedības traucējumi, kas var būt tieši saistāmi ar pastiprinātu zāļu lietošanu pretēji ārsta norādījumiem un krietni pārsniedzot devas, kādas nepieciešamas motorisko traucējumu terapijai.

Impulsu kontroles traucējumi

Pacienti regulāri jāuzrauga impulsu kontroles traucējumu attīstība. Pacienti un aprūpētāji jāinformē, ka pacientiem, kas lieto dopamīna agonistus un/vai citus levodopu saturošus dopamīnērgiskos līdzekļus, ieskaitot levodopu-benserazīdu, var attīstīties impulsu kontroles traucējumu uzvedības simptomi, tai skaitā, patoloģiska tieksme uz azartspēlēm, pastiprināta dzimumtieksme, hiperseksualitāte, kompulsīva naudas tērēšana vai iepirkšanās, pārēšanās un kompulsīva ēšana. Šādu simptomu attīstīšanās gadījumā ieteicams izvērtēt ārstēšanu ar šiem līdzekļiem.

Laundabīga melanoma

Epidemioloģiskos pētījumos ir pierādīts, ka pacientiem ar Parkinsona slimību melanomas rašanās risks ir lielāks (aptuveni 2-6 reizes) nekā vispārējā populācijā. Nav skaidrs, vai novērotais riska pieaugums ir saistīts ar Parkinsona slimību vai citiem faktoriem, piemēram, levodopas lietošanu Parkinsona slimības ārstēšanai. Tādēļ pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem visos gadījumos, kad levodopa-benserazīds tiek lietots jebkādas indikācijas terapijā, ieteicams regulāri kontrolēt, vai nav radusies melanoma. Ideālā gadījumā ādas izmeklēšana jāveic atbilstoši kvalificētam speciālistam (piemēram, dermatologam).

Palīgvielas

Madopar 200 mg/50 mg tabletes: Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi*Farmakokinētiskā mijiedarbība*

Vienlaicīga standarta Madopar devas un antiholīnērgiskā līdzekļa triheksifenidila lietošana samazina levodopas uzsūkšanās ātrumu, bet ne daudzumu. Vienlaicīga triheksifenidila un levodopas-benserazīda HBS formas lietošana neietekmē levodopas farmakokinētiku.

Vienlaicīga antacīdu un Madopar HBS formas nozīmēšana samazina levodopa uzsūkšanās apjomu par 32%.

Dzelzs sulfāts pazemina levodopas maksimālo plazmas koncentrāciju un zemlīknes laukumu (AUC) par 30-50%. Farmakokinētiskas izmaiņas, ko novēro kombinētas terapijas ar dzelzs sulfātu gadījumā, klīniski nozīmīgas ir dažiem, bet ne visiem pacientiem.

Metoklopramīds palielina levodopas uzsūkšanās ātrumu.

Domperidons var palielināt levodopas biopieejamību, jo pastiprinās levodopas uzsūkšanās no zarnas.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Levodopas-benserazīda terapeitisko efektu samazina neiroleptiskie līdzekļi, opiāti un antihipertensīvie medikamenti, kas satur rezerpīnu.

Ja Madopar jālieto pacientiem, kuri lieto neatgriezeniskos neselektīvos MAO inhibitorus, pēc MAO inhibitoru lietošanas pārtraukšanas līdz Madopar terapijas uzsākšanai ir jābūt vismaz 2 nedēļu starplaikam. Pretējā gadījumā var novērot tādu nevēlamu blakusparādību, kā hipertensīvā krīze (skatīt 4.3. apakšpunktu). Selektīvo MAO-B inhibitoru (kā selegilīns un rasagilīns) vai selektīvo MAO-A inhibitoru, piemēram, moklobemīda, lietošana vienlaikus ar Madopar nav kontrindicēta; levodopas devu ieteicams atkārtoti izvērtēt atbilstoši individuālām pacienta vajadzībām, lai nodrošinātu efektivitāti un labu panesību. Vienlaicīga MAO-A un MAO-B inhibitoru nozīmēšana ir līdzvērtīga neselektīva MAO inhibitora nozīmēšanai, un šādu kombināciju nedrīkst nozīmēt vienlaicīgi ar Madopar terapiju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Madopar nedrīkst lietot vienlaikus ar simpatomimētiskiem līdzekļiem (piemēram, epinefrīnu, norepinefrīnu, izoproterenolu un amfetamīnu), jo var pastiprināties to iedarbība. Ja šāda lietošana ir nepieciešama, pastiprināti jākontrolē sirds un asinsvadu sistēmas darbība un var būt jāsamazina simpatomimētiskā līdzekļa deva.

Pieļaujama lietošana kombinācijā ar antiholīnērgiskiem līdzekļiem, amantadīnu, selegilīnu, bromokriptīnu un dopamīna agonistiem, lai arī šādas lietošanas rezultātā var pastiprināties gan vēlamā, gan nevēlamā terapijas iedarbība. Var būt nepieciešams samazināt Madopar vai citu zāļu devas.

Uzsākot papildterapiju ar KOMT inhibitoru, var būt nepieciešama Madopar devas samazināšana.

Pēc Madopar terapijas uzsākšanas antiholīnērgisko līdzekļu lietošanu nedrīkst strauji pārtraukt, jo levodopas iedarbība sākas pakāpeniski.

Vienlaikus lietojot antipsihotiskos līdzekļus ar dopamīna receptorus bloķējošu darbību, īpaši D2-receptoru antagonistus, iespējama levodopas-benserazīda antiparkinsonisma iedarbībai pretēja ietekme. Levodopa var samazināt šo zāļu antipsihotisko iedarbību. Lietojot šīs zāles vienlaikus, jāievēro piesardzība.

Vispārējā narkoze ar halotānu: Madopar terapija jāpārtrauc 12 līdz 48 stundas pirms operācijas vispārējā narkozē ar halotānu, jo var rasties asinsspiediena svārstības un/vai aritmija. Informāciju par vispārējo narkozi ar citiem narkozes līdzekļiem skatīt 4.4 apakšpunktā.

Levodopas un dekarboksilāzes inhibitora kombinācijas pievienojot terapijai pacientiem, kas jau lieto antihipertensīvos līdzekļus, radusies simptomātiska ortostatiskā hipotensija. Tādēļ pacientiem, kas jau lieto hipotensīvos līdzekļus, levodopas-benserazīda terapija jāuzsāk piesardzīgi. Jākontrolē asinsspiediens, lai varētu iespējami pielāgot zāļu devas, ja tas ir nepieciešams.

Mijiedarbība ar laboratoriskajiem izmeklējumiem

Levodopa var mainīt kateholamīnu, kreatinīna, urīnskābes līmeņa un glikozūrijas laboratorisko izmeklējumu rezultātus. Urīna analīzes rezultāti var uzrādīt viltus pozitīvu ketonvielu līmeni.

Pacientiem, kuri lieto levodopu-benserazīdu, var būt viltus pozitīvs rezultāts Kūmba testā.

Mijiedarbība ar uzturu

Ja levodopas-benserazīda tūlītējas darbības formas lieto vienlaicīgi ar olbaltumvielām bagātu uzturu, var samazināties levodopas-benserazīda efekts.

Levodopa ir liela izmēra, neitrāla aminoskābe (LNAS), un tā konkurē ar uztura olbaltumvielās esošajām LNAS par transportu cauri gremošanas trakta gļotādai un hematoencefālajai barjerai.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Fertilitāte

Pētījumi par ietekmi uz fertilitāti nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Kontracepcija

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, Madopar lietošanas laikā jālieto piemērota kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Madopar nedrīkst lietot grūtniecības laikā vai sievietes ar reproduktīvu potenciālu, kuras nelieto adekvātus kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pirms terapijas sākšanas ieteicams veikt grūtniecības testu, lai izslēgtu grūtniecību.

Ja Madopar lietošanas laikā pacientei iestājas grūtniecība, pilnīgi jāpārtrauc zāļu lietošana (atbilstoši ārstējošā ārsta norādījumiem).

Dzemdības

Madopar lietošanas drošums dzemdību laikā nav zināms.

Barošana ar krūti

Madopar lietošanas drošums barošanas ar krūti periodā nav zināms.

Nav zināms, vai benserazīds izdalās mātes pienā. Sievietes, kurām nepieciešama terapija ar Madopar, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo nevar izslēgt skeleta malformācijas attīstību zīdaiņiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Madopar var būtiski ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ja levodopas lietošanas laikā parādās somnolence un/vai pēkšņas miega epizodes, pacienti jābrīdina, ka nedrīkst vadīt autotransportu vai veikt aktivitātes, kur traucētas uzmanības dēļ smagu bojājumu vai nāves riskam tiek pakļauts pats zāļu lietotājs vai līdzcilvēki (piemēram, apkalpot mehānismus), līdz šādas epizodes un somnolence nav pārgājusi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīniskie pētījumi

Nemierīgo kāju sindroms

Madopar klīniskās izstrādes programmas dati, kas iegūti divos ar placebo kontrolētos, krustota dizaina klīniskajos pētījumos, kuros tika iekļauti pavisam 85 pacienti ar NKS, atspoguļoti tabulā zemāk.

Nevēlamās blakusparādības 1. tabulā norādītas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijai. Norādītas visas nevēlamās blakusparādības aktīvās terapijas grupā, par kurām saņemts vairāk nekā viens ziņojums.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība norādīta, izmantojot šādas biežuma grupas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Kopsavilkums par nevēlamām blakusparādībām, kas pētījumos M43052 un M43060 radās levodopu/benserazīdu lietojošiem pacientiem ar NKS

Nevēlamā blakusparādība	Levodopa / benserazīds N=85		Biežuma grupa
	n	%	
<i>Infekcijas un infestācijas</i>			
Febrila infekcija	4	4,7	bieži
Rinīts	3	3,5	bieži
Bronhīts	2	2,3	bieži
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>			
Galvassāpes	5	5,8	bieži
NKS pastiprināšanās	2	2,3	bieži
Reibonis	3	3,5	bieži
<i>Izmeklējumi</i>			
Izmaiņas EKG *	2	2,3	bieži
Paaugstināts asinsspiediens	2	2,3	bieži
<i>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</i>			
Sausa mute	3	3,5	bieži
Caureja	2	2,3	bieži
Slikta dūša	2	2,3	bieži

*aritmija.

Pēcregistrācijas periods

2. tabulā apkopota informācija par nevēlamajām blakusparādībām, kādas novērotas Madopar pēcregistrācijas uzraudzības periodā, pamatojoties uz spontāniem ziņojumiem un literatūrā aprakstītiem gadījumiem.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība norādīta, izmantojot šādas biežuma grupas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (ziņošana par šīm reakcijām ir brīvprātīga, un par tām ziņots nezināma lieluma pacientu populācijā, tādēļ ne vienmēr ir iespējams pārliecinoši noteikt to sastopamības biežumu vai pierādīt cēlonisku saistību ar zāļu iedarbību).

2. tabula. Pēcregistrācijas novērošanas laikā ziņotās nevēlamās blakusparādības

Nevēlamā blakusparādība	Biežuma grupa
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi¹</i>	
Hemolītiskā anēmija	nav zināms
Pārejoša leikopēnija	nav zināms
Trombocitopēnija	nav zināms
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
Anoreksija	nav zināms
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Depresija	nav zināms
Uzbudinājums	nav zināms
Trauksme	nav zināms
Bezmiegs	nav zināms
Halucinācijas	nav zināms
Mānijas	nav zināms
Dezorientācija laikā	nav zināms
Dopamīna disregulācijas sindroms (DDS)	nav zināms
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ageizija	nav zināms
Dīsgeizija	nav zināms
Diskinēzija (horejiska un atetotiska)	nav zināms
Terapeitiskās atbildreakcijas svārstības: -sastingšanas reakcijas, - devas beigu posma pasliktinājums, - simptomu “parādīšanās un izzušanas” parādība	nav zināms
NKS pastiprināšanās	nav zināms
Somnolence	nav zināms
Pārmērīga miegainība dienā	nav zināms
Pēkšņas iemigšanas epizodes	nav zināms
<i>Sirds funkciju traucējumi</i>	
Sirds darbības aritmija	nav zināms
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
Ortostatiskā hipotensija	nav zināms
<i>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</i>	
Slikta dūša	nav zināms
Vemšana	nav zināms
Caureja	nav zināms
Siekalu krāsas maiņa	nav zināms
Mēles krāsas maiņa	nav zināms
Zobu krāsas maiņa	nav zināms
Mutes gļotādas krāsas maiņa	nav zināms
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Nieze	nav zināms
Izsitumi	nav zināms
<i>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Paaugstināts transamināžu līmenis	nav zināms
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis	nav zināms

Nevēlamā blakusparādība	Biežuma grupa
Paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis	nav zināms
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Hromatūrija	nav zināms
Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs	nav zināms

¹Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi: saņemti ziņojumi par hemolītisko anēmiju, pārejošu leukopēniju un trombocitopēniju. Visos levodopas ilgstošas lietošanas gadījumos periodiski jākontrolē asinsaina, kā arī aknu un nieru funkcijas.

Psihiskie traucējumi: pacientiem ar Parkinsona slimību vai NKS klīniskās ainas elements var būt depresija, un tā var rasties arī ar Madopar ārstētiem pacientiem. Var rasties uzbudinājums, trauksme, bezmiegs, halucinācijas, mānija un dezorientācija laikā, īpaši gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem, kuriem anamnēzē jau ir šādi traucējumi.

Impulsu kontroles traucējumi: pacientiem, kuri lieto dopamīna agonistus un/vai citus levodopu saturošus dopamīnerģiskos līdzekļus, tai skaitā Madopar, var attīstīties patoloģiska tieksme uz azartspēlēm, pastiprināta dzimumtieksme, hiperseksualitāte, kompulsīva naudas tērēšana vai iepirkšanās, pārēšanās un kompulsīva ēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Nervu sistēmas traucējumi: vēlāk terapijas laikā var novērot patvaļīgas kustības (piemēram, horejas veida vai atetoīdas). Tās parasti var novērst vai panākt to panesību, samazinot devu. Pēc ilgstošas terapijas var attīstīties terapeitiskās atbildes reakcijas svārstības.

Šīs svārstības ietver sevī "sastingšanas", devas iedarbības pasliktināšanās beigu posmā un "simptomu parādīšanās un izzušanas" parādību. Parasti tās var novērst vai padarīt panesamas, pielāgojot devu un lietojot biežāk ar mazāku devu. Terapeitisko efektivitāti var mēģināt uzlabot, no jauna pakāpeniski paaugstinot levodopas devu. Madopar lietošana ir saistīta ar somnolenci, ļoti retos gadījumos tā var būt saistīta ar pastiprinātu miegainību dienas laikā un pēkšņām miega epizodēm.

Asinsvadu sistēmas traucējumi: ortostatiskie traucējumi parasti mazinās pēc Madopar devas samazināšanas.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi: kuņģa un zarnu trakta nevēlamas blakusparādības, kas rodas galvenokārt terapijas sākumā, parasti var kontrolēt, lietojot levodopu-benserazīdu kopā ar maz olbaltumvielu saturošu uzkodu vai šķidrumu vai pakāpeniski palielinot devu.

Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi: nemierīgo kāju sindroms: pasliktināšanās (simptomu parādīšanās laikā nobīde no vakara/nakts uz agru pēcpusdienu un vakaru pirms nākošās devas, uz nakti, lietošanas) ir visbiežākā ilgstošas dopamīnerģiskas terapijas blakusparādība.

Izmeklējumi: var mainīties urīna krāsa, parasti urīns ir sarkanā nokrāsā, kas paliek tumšāka ilgākā laika periodā. Arī citu ķermeņa šķidrumu vai audu, piemēram, siekalu, mēles, zobu un mutes dobuma gļotādas, krāsa var mainīties vai tie var iekrāsoties.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi un pazīmes

Pārdozēšanas simptomi un pazīmes ir kvalitatīvi līdzīgas Madopar blakusparādībām, lietojot terapeitiskas devas, bet var būt smagākā formā. Pārdozēšana var izraisīt kardiovaskulāras blakusparādības (piemēram, aritmiju), psihiskus traucējumus (piemēram, apjukumu un bezmiegu), kuņģa-zarnu trakta traucējumus (piemēram, sliktu dūšu un vemšanu) un patoloģiskas patvaļīgas kustības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja pacients pārdozējis Madopar kontrolētas izdalīšanās zāļu formu (t.i., Madopar HBS cietās kapsulas), simptomu un pazīmju rašanās var aizkavēties aktīvās vielas lēnākas uzsūkšanās no kuņģa dēļ.

Ārstēšana

Jāuzrauga pacienta dzīvības pazīmes un jāsniedz atbalstoši pasākumi atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa. Pacienti var būt nepieciešama kardiovaskulāras ietekmes (piemēram, antiaritmiski līdzekļi) vai ietekmes uz centrālo nervu sistēmu simptomātiska ārstēšana (piemēram, elpošanas stimulantu, neiroleptisku līdzekļu).

Turklāt turpmāku uzsūkšanos no kontrolētas izdalīšanās zāļu formām novērš, lietojot atbilstošu metodi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretparkinsonisma līdzekļi, levodopa un dekarboksilāzes inhibitors ATK kods: N04BA02

Parkinsona slimība

Dopamīns, kas vada nervu impulsus smadzenēs, cilvēkiem ar Parkinsona slimību nav pietiekamā daudzumā bazālos ganglijos. Levodopa (SNN) jeb L-DOPA (3,4-dihidroksi L-fenilalanīns) ir dopamīna biosintēzes starpnieks. Levodopa (dopamīna prekursors) tiek lietots par pirmszālēm, lai palielinātu dopamīna līmeni, jo tas spēj šķērsot hematoencefālisko barjeru, ko nespēj dopamīns. Tiklīdz levodopa nokļūst centrālā nervu sistēmā (CNS), tas metabolizējas par dopamīnu ar aromātiskās L-aminoskābes dekarboksilāzes palīdzību.

Pēc lietošanas levodopa ātri dekarboksilējas par dopamīnu ekstracerebrālos un cerebrālos audos. Tādēļ lielākā daļa uzņemtas levodopas nav pieejama pie bazāliem ganglijiem, un perifēri veidojas dopamīns bieži rada nevēlamas blakusparādības. Tādēļ īpaši vēlama ir levodopas ekstracerebrālas dekarboksilēšanas inhibēšana. To var nodrošināt, levodopu lietojot vienlaikus ar benserazīdu, kas ir perifērs dekarboksilāzes inhibitors.

Madopar ir levodopas un benserazīda kombinācija attiecībā 4:1. Šī attiecība izrādījusies optimāla klīniskajos pētījumos un klīniskajā praksē. Tā ir tikpat efektīva kā lielas levodopa monoterapijas devas.

Idiopātisks nemierīgo kāju sindroms

Precīzs darbības mehānisms nav zināms, tomēr ir pierādīts, ka nozīmīga loma nemierīgo kāju sindroma patoloģiskajā fizioloģijā ir dopamīnerģiskai sistēmai.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Standarta forma

Levodopa galvenokārt uzsūcas no tievo zarnu augšējās daļas, un uzsūkšanās nav atkarīga no vietas. Levodopa koncentrācija plazmā sasniedz maksimumu (t_{max}) aptuveni 1 stundu pēc standarta Madopar lietošanas.

Standarta Madopar kapsulas un tabletes ir bioekvivalentas.

Maksimālā levodopas plazmas koncentrācija un levodopas uzsūkšanās apjoms (AUC) pieaug proporcionāli devai (50 - 200 mg levodopas).

Uzturs samazina levodopas uzsūkšanās ātrumu un apjomu standarta Madopar formām. Pēc ēšanas levodopas koncentrācija plazmā sasniedz maksimumu vēlāk, un tas ir par 30% zemāks, ja standarta Madopar lieto pēc parastas ēdienreizes. Uzsūcies levodopas daudzums samazinās par 15%.

Disperģējamās tabletes

Levodopa farmakokinētiskais profils pēc Madopar disperģējamo tablešu lietošanas veseliem brīvprātīgiem un slimniekiem ar Parkinsona slimību bija līdzīgs levodopa profilam pēc standarta Madopar lietošanas, tomēr laiks līdz maksimālajai plazmas koncentrācijai Madopar disperģējamām tabletēm bija īsāks. Lietojot Madopar disperģējamās tabletes suspensijas veidā, novēroja mazākas absorbcijas rādītāju interindividuālās svārstības.

Izkliede

Levodopa šķērso gremošanas trakta gļotādu un hematoencefālisko barjeru ar piesātināmas transporta sistēmas palīdzību. Levodopa nesavienojas ar plazmas olbaltumiem. Tās izklijes tilpums ir 57 litri. Levodopas zemlīknes laukums (AUC) cerebrospinālajā šķīdumā ir 12% no plazmas zemlīknes laukuma.

Atšķirībā no levodopas benserazīds terapeitiskās devās hematoencefālisko barjeru nešķērso. Tas galvenokārt koncentrējas nierēs, plaušās, tievajā zarnā un aknās.

Biotransformācija

Levodopa tiek metabolizēta divos galvenajos ceļos (dekarboksilēšana un O-metilēšana) un divos mazākos (transaminēšana un oksidēšana).

Levodopas dekarboksilācija, kā rezultātā veidojas dopamīns, notiek ar aromātiskās aminoskābes dekarboksilāzes starpniecību, kas lielā daudzumā atrodas zarnu traktā, nierēs, sirdī, kā arī aknās. Šī ceļa galvenais galaprodukts ir homovanilīnskābe un dihidroksifeniletīkskābe. Katehol-O-metiltransferāze metilē levodopu par 3-O-metildopu. Šī galvenā plazmas metabolīta eliminācijas pusperiods ir 15 stundas, un tas uzkrājas pacientiem, kuri saņem Madopar terapeitiskas devas. Samazināta levodopas perifēra dekarboksilēšana, to lietojot ar benserazīdu, izpaužas ar lielāku levodopas un 3-O-metildopas līmeni asinīs un zemāku kateholamīnu (dopamīna, noradrenalīna) un fenolkarboksilskābju (homovanilīnskābes, dihidroksifeniletīkskābes) līmeni plazmā.

Benserazīds tiek hidroksilēts par trihidroksibenzilhidrazīnu zarnu gļotādā un aknās. Šis metabolīts ir spēcīgs aromātiskās aminoskābes dekarboksilāzes inhibitors.

Eliminācija

Perifērās dekarboksilāzes inhibitora benserazīda klātbūtnē levodopas eliminācijas pusperiods ir apmēram 1,5 stundas. Geriatriem pacientiem ar Parkinsona slimību (65-78 gadus veci) eliminācijas pusperiods ir par apmēram 25% garāks (skatīt zemāk "*Farmakokinētika īpašām populācijām*").

Levodopas plazmas klīrenss ir 430 ml/min.

Benserazīds gandrīz pilnībā izvadās metabolītu veidā. Metabolīti galvenokārt izvadās ar urīnu (64%) un nelielā daudzumā ar izkārnījumiem (24%).

Farmakokinētika īpašām populācijām

Nav pieejami dati par farmakokinētiku pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem.

Vecuma ietekme uz levodopa farmakokinētiku

Gados vecākiem slimniekiem ar Parkinsona slimību (65 –78 gadus veciem) levodopas eliminācijas pusperiods un zemlīknes laukums (*AUC*) ir apmēram par 25% augstāks nekā gados jauniem pacientiem (34 –64 gadus veciem). Statistiski ticama vecuma ietekme klīniski ir niecīga, tāpēc jebkuras indikācijas gadījumā tās nozīme dozēšanas režīma izvēlē ir neliela.

Bioloģiskā pieejamība

Levodopas absolūtā biopieejamība, nozīmējot to vienlaicīgi ar benserazīdu, kas inhibē perifēro dekarboksilāzi, ir 98% līmenī (robežās no 74-112%).

Biopieejamības pētījumi (atvērtie, krustotie) ar 23 veseliem brīvprātīgiem vīriešiem (vecumā no 18-34 gadiem) 1986. gadā, salīdzinot ar reizes devām - divas Madopar 100mg/25mg tabletes un divas Madopar 100mg/25mg cietās kapsulas kā salīdzinājuma zālēm (katrā gadījumā ekvivalenti ar 200 mg levodopu plus 50 mg benserazīda), ieguva sekojošus rezultātus:

	Pārbaudāmais medikaments	Atsauce
C_{max} (µg/ml)	$3,23 \pm 1,31$	$3,24 \pm 1,12$
T_{max} (stundas)	$0,75 \pm 0,35$	$0,82 \pm 0,28$
AUC_{0-12} (h x µg/ml)	$6,05 \pm 1,16$	$5,82 \pm 1,09$

Norādītie rezultāti ietver arī nobīdi (standartnovirze).

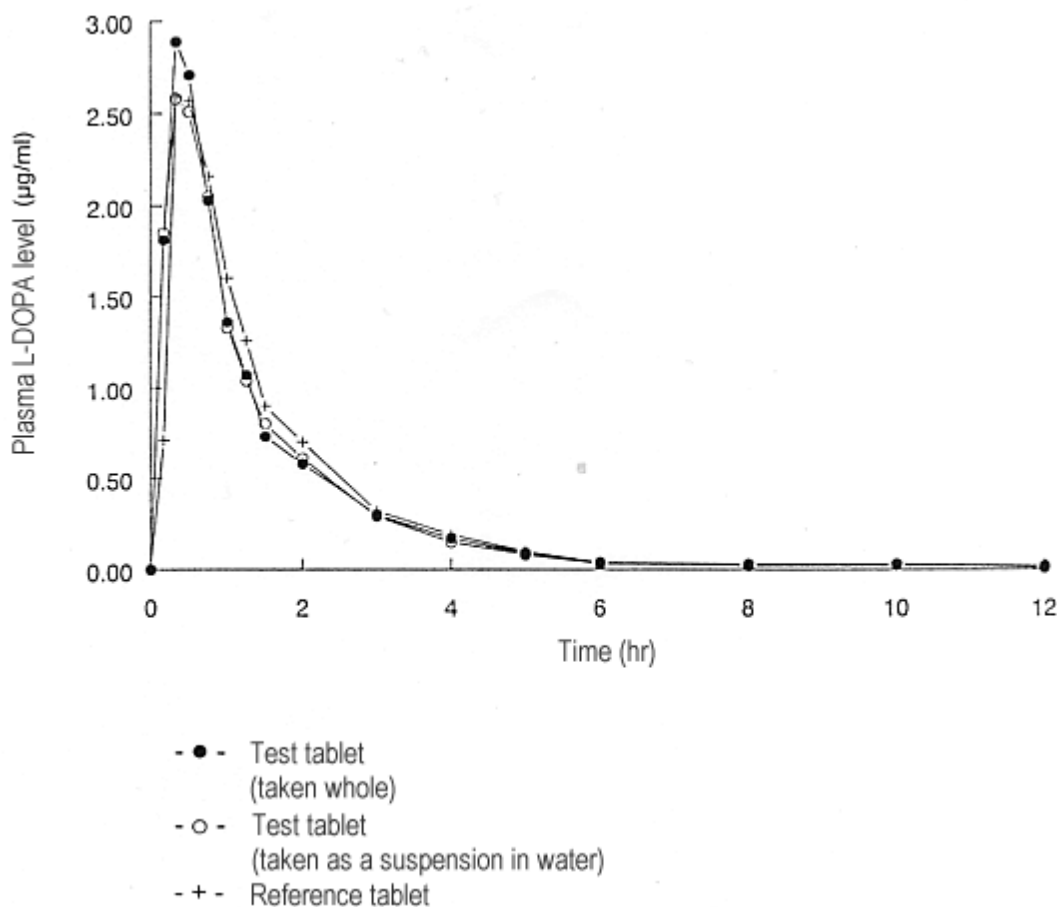
Madopar 100 mg/25 mg disperģējamās tabletes farmakokinētika, nozīmējot to ūdens suspensijas veidā vai kā veselu tableti, ir ļoti līdzīga, salīdzinot ar Madopar standartformu, atšķirīgs ir klīniski vēlamais īsākais laiks, kurā tiek sasniegts medikamenta maksimālais līmenis plazmā.

Salīdzinoši biopieejamības pētījumi (atvērtie, krusteniskie) 18 veseliem brīvprātīgiem vīriešiem un sievietēm (vecumā no 18-30 gadiem), kas notika 1994. gadā un kuros tika salīdzināta reizes deva ūdenī izšķīdinātai tabletei ar vienu nešķīdinātu tableti un standarttableti kā salīdzinājuma medikamentu (katrā gadījumā ekvivalenti ar 100 mg levodopu + 25 mg benserazīda) ieguva sekojošus rezultātus:

	Pārbaudāmais medikaments, suspensija	Pārbaudāmais medikaments, tablete	Atsauce
C_{max} (µg/ml)	$3,11 \pm 1,02$	$3,36 \pm 1,14$	$3,50 \pm 1,39$
T_{max} (stundas)	$0,43 \pm 0,18$	$0,42 \pm 0,22$	$0,66 \pm 0,43$
AUC_{0-12} (h x µg/ml)	$3,76 \pm 0,96$	$3,87 \pm 1,06$	$3,92 \pm 1,09$

Norādītie rezultāti ietver arī nobīdi (standartnovirze).

Levodopas līmenis plazmā, salīdzinot ar atsaucis zālēm, koncentrācijas-laika diagrammā



5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģiskās īpašības

a) Akūta toksicitāte (LD₅₀)

Skatīt 4.9. apakšpunktu „Pārdozēšana”

b) Hroniska toksicitāte

Ilgstoša benserazīda + levodopas perorāla nozīmēšana žurkām radīja devas un laika atkarīgu ķermeņa masas samazināšanos un spilgti izteiktas skeleta izmaiņas, sākot ar epifīzes augšanas plātnītēm. Kaulu izmaiņas neveidojās vietās, kur bija notikusi epifīzes slēgšanās.

Toksicitātes pētījumi ar suņiem, saņemot perorāli medikamentu vairāk kā 52 nedēļas, izraisīja devas atkarīgu aknu masas pieaugumu ar smagu taukaino degenerāciju un sārmainās fosfatāzes, seruma ALAT un protrombīna laika paaugstināšanos.

c) Mutagēnais un tumorogēnais potenciāls

Madopar un tā sastāvdaļām (levodopai un benserazīdam) netika novērota mutagēniska ietekme Eimsa testā. Kancerogenitātes pētījumi ar Madopar, lai noskaidrotu tā kancerogēnās iedarbības iespēju, nav veikti. Ir pierādījumi, galvenokārt no citoģenētiskajiem pētījumiem, ka levodopai ir mutagēna darbība. Nepilnīgas dokumentācijas dēļ pētījuma laikā nav skaidra šīs atrades saistība. Līdz šim benserazīda mutagēnais potenciāls nav adekvāti pētīts. Gēnu mutācijas tests baktērijās bija negatīvs, un benserazīds neradīja DNS izmaiņas krūšu dziedzerā šūnās.

Levodopa un benserazīds parādīja vāju genotoksiskās potenciālu pētījumos *in-vitro* ar baktērijām un krūšu dziedzerā šūnās. Nav pierādījumu par jebkādu genotoksisku potenciālu klīniskās lietošanas apstākļos. Nav pieejami dati par ilgstošiem levodopas vai benserazīda tumorogēnā potenciāla pētījumiem. Ir atsevišķi ziņojumi par melanomas atkārtotu aktivēšanos cilvēkiem levodopas terapijas laikā. Tai pat laikā eksperimentāli vai epidemioloģiski nav pierādīta cēloņsakarība starp levodopas

terapiju un melanomas saasināšanos.

d) Ietekme uz fertilitāti

Fertilitātes pētījumi, lai noteiktu Madopar iedarbību, ar dzīvniekiem nav veikti.

e) Reproduktīvā toksicitāte

Teratogenitātes pētījumos nekonstatēja teratogēnisku ietekmi vai iedarbību uz skeleta attīstību pelēm (400 mg/kg); žurkām (600 mg/kg, 250 mg/kg) un trušiem (120 mg/kg, 150 mg/kg).

Lietojot mātiņai toksisku devu, palielinājās intrauterīna mirstība (trušiem) un/vai samazinājās augļa masa (žurkām).

Levodopa

Trušiem novēroja letālu efektu uz embrijiem devā 75 mg/kg ķermeņa masas; pie augstākām devām novēroja kardiovaskulāras malformācijas, un ribu attīstības traucējumus novēroja pie devas virs 125 mg/kg ķermeņa masas. Teratogēni efekti nav aprakstīti pelēm vai žurkām, pat lietojot augstas devas.

Benserazīds

Nozīmējot grūsnām žurkām, novēroja skeleta attīstības traucējumus.

Nav pieredzes par lietošanu cilvēkiem grūtniecības un krūts barošanas laikā. Levodopa var kavēt laktāciju; nav pieejami dati par benserazīda izdalīšanos pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Madopar 100 mg/25 mg disperģējamās tabletes

Mikrokristāliskā celuloze (E460), preželatinizēta kukurūzas ciete, magnija stearāts (E572), bezūdens citronskābe (E330).

Madopar 200 mg/50 mg tabletes

Mikrokristāliskā celuloze (E460), preželatinizēta kukurūzas ciete, magnija stearāts (E572), mannīts (E421), kalcija hidroģēnfosfāts, krospovidons, etilceluloze, krāsviela sarkanais dzelzs oksīds (E172), bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, nātrija dokuzāts.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Madopar 100 mg/25 mg disperģējamās tabletes ūdens suspensija jāizlieto 30 minūšu laikā pēc pagatavošanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt zāles cieši noslēgtā pudelītē, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Madopar 200 mg/50 mg tabletes ir iepakojumā pa 100 tabletēm pudelītē.

Madopar 100 mg/25 mg disperģējamās tabletes ir iepakojumā pa 100 tabletēm pudelītē.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Roche Latvija SIA
Miera iela 25, Rīga LV-1001, Latvija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

<i>Madopar 200 mg/50 mg tabletes</i>	Reģ.Nr. 96-0643
<i>Madopar 100 mg/25 mg disperģējamās tabletes</i>	Reģ.Nr. 00-0723

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:	
<i>Madopar 100 mg/25 mg disperģējamās tabletes:</i>	2000. gada. 5. jūlijs
<i>Madopar 200 mg/50 mg tabletes:</i>	1996. gada 19. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums:	
<i>Madopar 100 mg/25 mg disperģējamās tabletes</i>	
<i>Madopar 200 mg/50 mg tabletes:</i>	2007. gada 25. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

06/2023