

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MADOPAR® HBS 125 kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Levodopa	100.00 mg
Benserazid hidroklorür	25 mg benserazide eşdeğer miktarda

Yardımcı maddeler :

Mannitol	18.00 mg
----------	----------

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kontrollü salım yapan kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

MADOPAR Parkinson hastalığının tedavisinde endikedir. MADOPAR HBS her tip fluktuasyon gösteren ("pik doz diskinezisi", nokturnal immobilité gibi "doz sonu kötüleşmesi") hastalar için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Standart doz:

MADOPAR ile tedaviye kademeli olarak başlanmalı, doz bireysel olarak saptanmalı ve optimal etki için titre edilmelidir. Aşağıdaki doz uygulamaları, bu konuda yol gösterici olarak kabul edilebilir:

Başlangıç tedavisi:

Parkinson hastalığının erken evrelerinde, günde 3-4 kez yarım tablet MADOPAR 125 ile tedaviye başlamak önerilir. Başlangıçtaki doz programının tolere edilebilirliği onaylandığı zaman, hastanın cevabına göre doz yavaş yavaş artırılmalıdır. Optimal etkiye, genellikle 300-800 mg levodopa ve 75-200 mg benserazide karşılık gelen günlük MADOPAR dozu

ile ulaşılır ve bu doz, 3 veya daha fazla doza bölünebilir. Optimal etki elde etmek için 4-6 haftaya ihtiyaç vardır. Eğer günlük dozun daha da artırılması gerekirse, bu ayda bir yapılmalıdır.

İdame tedavisi:

Ortalama idame dozu, günde 3-6 kez 1 adet MADOPAR 125 mg tablettir. Üçten az olmamak şartıyla doz sayısı ve bunların gün içinde dağılımları optimal etki için bireysel gereksinimlere göre ayarlanmalıdır. Optimal etki için, MADOPAR HBS standart MADOPAR tabletin yerine geçebilir.

Özel doz talimatları:

Diğer antiparkinson ilaçları kullanan hastalar, MADOPAR alabilirler. Bununla beraber, MADOPAR ile tedavi ilerledikçe ve terapötik etki belirginleştikçe, diğer ilaçların dozajları azaltılmalı veya bu ilaçlar kademeli olarak bırakılmalıdır.

Gün boyunca ilacın etkisinde büyük dalgalanmalar ('on-off' fenomeni) yaşayan hastalar, düşük ve daha sık tek dozlar almalı veya MADOPAR HBS'ye geçmelidirler.

Standart MADOPAR'dan MADOPAR HBS'ye geçiş, tercihen sabah dozu ile başlayarak bir günden diğerine yapılır. Günlük doz ve dozlama aralıkları başlangıçta standart MADOPAR ile aynı olmalıdır.

2-3 gün sonra, doz kademeli olarak yaklaşık % 50 artırılmalıdır. Hastalar durumlarının geçici olarak bozulabileceği hakkında bilgilendirilmelidir.

MADOPAR HBS'nin farmakokinetik özelliklerine bağlı olarak, etkinin başlaması gecikir. MADOPAR HBS, standart MADOPAR ile birlikte kullanıldığında, klinik etki daha hızlı elde edilir. Bu özellikle sonraki günlük dozlardan daha yüksek olan ilk sabah dozu için yararlıdır. MADOPAR HBS'nin bireylere göre titrasyonu yavaş ve dikkatlice, doz değişiklikleri arasında en az 2-3 gün ara verilerek yürütülmelidir.

Nokturnal immobilitesi olan hastalarda, yatmadan önce MADOPAR HBS'in son akşam dozunun kademeli olarak 250 mg'a yükseltilmesinin pozitif etkilerinin olduğu bildirilmiştir.

MADOPAR HBS' ye verilen aşırı cevaplar (diskinezi) tek dozların azaltılması yerine dozlar arasındaki sürenin artırılması ile kontrol altına alınabilir.

MADOPAR HBS'ye yanıt yetersiz ise, standart MADOPAR ile tedaviye devam edilmelidir.

Hastalar istenmeyen muhtemel psikiyatrik semptomlar için dikkatle gözlenmelidir. MADOPAR HBS alınırken hasta kapsülü çiğnmeden bütün olarak yutulmalıdır.

Uygulama şekli:

MADOPAR mümkün olduğunca yemekten en az 30 dakika önce veya 1 saat sonra alınmalıdır. Başlıca tedavinin erken döneminde görülen, gastrointestinal sisteme ait istenmeyen etkiler, MADOPAR az bir miktar yiyecek (örneğin bisküvi) veya sıvıyla birlikte alınarak veya doz yavaşça artırılarak büyük ölçüde kontrol altına alınabilir (Bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Levodopa ve benserazid yaygın olarak metabolize edilir ve levodopanin %10'undan azı böbreklerden değişmeden atılır. Bu yüzden hafif ve orta yetmezliklerde dozun azaltılması gerekmez.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda levodopa ile farmakokinetik veriler mevcut değildir. MADOPAR hemodiyalize giren üremik hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda levodopa ile farmakokinetik veriler mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon: MADOPAR'ın çocuklarda kullanımı güvenilir değildir.

Geriatrik popülasyon: Yaşlılarda doz dikkatle ayarlanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Levodopa veya benserazide karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalara MADOPAR verilmemelidir. MADOPAR non-selektif monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte verilmemelidir. Bununla birlikte, selegilin ve rasagilin gibi selektif MAO-B inhibitörleri veya moklobemid gibi selektif MAO-A inhibitörleri kontrendike değildir. MAO-A ve MAO-B inhibitörleri kombinasyonunun etkisi, non-selektif MAO inhibisyonuna eşittir. Bu nedenle bu kombinasyon MADOPAR ile birlikte verilmemelidir. MADOPAR ciddi dekompanse endokrin, renal veya hepatik fonksiyonları (diyalize giren HBS hastaları haricinde); kardiyak hastalıklar; psikotik bileşenli psikiyatrik hastalıklarda veya dar açılı glokomu olan hastalara verilmemelidir. MADOPAR 25 yaşın altındaki hastalara verilmemelidir (iskelet gelişimi tamamlanmış olmalıdır).

Gebe kadınlara veya yeterli doğum kontrolü uygulamayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara MADOPAR verilmemelidir. MADOPAR alan bir kadın hastada gebelik meydana gelirse, ilaç hemen kesilmelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MADOPAR kullanan hastalarda depresyon oluşabilir ancak bu, altta yatan bir hastalığın etkisi de olabilir.

Levodopa'nın benserazid ile birlikte kullanılması, levodopa'nın dekarboksilasyonuna bağlı olarak periferdeki etkilerini (bulantı, kusma) azaltır. Ancak, benserazid levodopa'nın santral etkilerine bağlı advers etkileri azaltmaz. Çünkü, benserazid, beyine daha çok levodopa ulaşmasını ve daha çok dopamin oluşmasını sağlar. Benserazid içeren levodopa preparatları ile bazı advers Santral Sinir Sistemi (SSS) etkileri (örn. diskinezi (istem dışı hareketler)) sadece levodopa içeren preparatlara göre daha düşük dozlarda ve daha hızlı meydana gelebilir. Yaşlılar levodopa'nın SSS etkilerine daha duyarlı olabilir.

Hassas bireylerde aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir.

Teorik olarak levodopa'nın intraoküler (göz içi) basıncı yükseltme potansiyeli olduğundan, geniş açılı glokomu olan hastalarda intraoküler basıncın düzenli olarak ölçülmesi önerilir.

MADOPAR mental rahatsızlıklara neden olabilir. Bu reaksiyonların, levodopa uygulamasını takiben beyinde dopamin miktarının artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Tüm hastalar intihar eğiliminin eşlik ettiği depresyon gelişimi bakımından dikkatle izlenmelidir. Depresyon, Parkinson hastalığı olan hastaların klinik seyrinin bir parçası olabilir ve aynı zamanda MADOPAR ile tedavi edilen hastalarda da ortaya çıkabilir. Geçmişinde veya mevcut psikozları olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Parkinson hastalarında dopaminerjik tedavi ile halüsinasyon arasında ilişki kurulmuştur.

MADOPAR diskineziye neden olabilir veya mevcut diskineziyi alevlendirebilir.

MADOPAR ciddi kardiyovasküler veya pulmoner hastalığı, bronşiyal astım, renal, hepatik veya endokrin hastalığı bulunan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır. Rezidüel atrial, nodal veya ventriküler aritmisi olan miyokardiyal infarktüs geçmişi olan hastalarda uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bu tür hastalar, ilk doz ayarlama periyodunda yoğun kardiyak bakım koşullarına sahip bir üniteye dikkatle izlenmelidir.

Tedavi sırasında karaciğer fonksiyonu ve kan sayımı kontrolleri yapılmalıdır.

Diyabetli hastalarda sık olarak kan şekeri testleri yapılmalı ve antidiyabetik ajanların dozu kan şekeri seviyelerine göre ayarlanmalıdır.

Halotan anestezisi uygulanan MADOPAR tedavisi altındaki hastalarda, kan basıncı dalgalanmaları ve/veya aritmi meydana gelebilir. Bu nedenle, acil vakalar dışında, genel

anestezi gerektiren cerrahi müdahalelerden 12-48 saat önce, MADOPAR tedavisi mümkünse kesilmelidir. Ameliyatı takiben MADOPAR tedavisine tekrar başlanabilir; doz operasyon öncesi düzeye kademeli olarak artırılmalıdır.

MADOPAR peptik ülser geçmişine sahip hastalarda üst gastrointestinal kanama olasılığını arttırabilir.

MADOPAR ortostatik hipotansiyona neden olabilir. Parkinson hastaları postür değişikliklerine cevapta yetersiz kapasiteye sahiptir. Hipotansiyon riski bulunan (antihipertansif ilaç kullananlar gibi) hastalarda veya geçici hipotansif episodları tolere etmekte zayıf (kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalıkları olan) hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

MADOPAR ani olarak bırakılmamalıdır. MADOPAR tedavisinin kesilmesi veya dozun azaltılması sebebiyle Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) benzeri kompleks septomlar içeren nadir vakalar görülmüştür. Bu sebeple, MADOPAR dozu birden azaltıldığında veya kesildiğinde özellikle nöroleptik ilaç alan hastalar dikkatle izlenmelidir. Nöroleptik Malign Sendrom ateş veya hipertermi ile karakterize, nadir görülen ancak hayatı tehdit edici bir sendromdur. Adele rijiditesi, istem dışı hareketler, değişken bilinç, mental durum değişikliklerini içeren nörolojik bulgular; otonomik bozukluk, taşikardi, hızlı solunum, terleme, hiper veya hipotansiyon gibi diğer rahatsızlıklar; kreatin fosfokinazda yükselme, lökositoz, miyoglobininüri, ve artmış serum miyoglobin düzeyleri gibi laboratuvar bulguları rapor edilmiştir.

Hastanın doğru şekilde tedavi edilmesi için bu durumun erken tanısı önemlidir. NMS'nin muhtemel tanı olması göz önünde tutulmalı ve diğer akut hastalıklar (ör. pnömoni, sistemik enfeksiyon, vb.) ekarte edilmelidir. Klinik durum, hem ciddi medikal hastalıklar hem de tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş ekstrapramidal semptomlar (EPS) içeriyorsa, ayırıcı tanı daha zor olabilir. Ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken diğer önemli başlıklar santral antikolinerjik toksisite, sıcak çarpması, ilaç ateşi ve primer santral sinir sistemi patolojisini içerir.

NMS'nin tedavisi şunları içermelidir: 1) Yoğun semptomatik tedavi ve medikal gözetim 2) Beraberinde görülen herhangi bir ciddi medikal problem için mevcut spesifik tedaviler. NMS'nin tedavisinde bromokriptin gibi dopamin agonistleri ve dantrolen gibi kas gevşeticiler sıklıkla kullanılır, ancak etkinlikleri kontrollü çalışmalarda gösterilememiştir.

Pediyatrik hastalarda güvenilirlik ve etkinlik açısından yeterli veri yoktur.

Dekstrometorfan ile toksik reaksiyonlar meydana gelmiştir.

Levodopa, uyku hali ve ani uykuya geçiş episodları ile ilişkilendirilmiştir. Günlük aktiviteler süresince bazı durumlarda farkında olmadan ya da uyarı belirtisi görülmeden başlayan ani uykuya geçiş hali, çok nadir olarak rapor edilmiştir. Hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve levodopa tedavisi sırasında araç ya da makine kullanırken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir. Uyku hali ve/veya ani uykuya geçiş hali yaşayan hastaların araç ya da makine kullanımından kaçınması gerekmektedir. Bunun yanı sıra dozun azaltılması ya da tedavinin kesilmesi de düşünülmelidir (Bkz. Araç ve Makine Kullanımı Üzerine Etkisi)

Parkinson hastaları arasındaki küçük bir alt grup, medikal tavsiyenin dışında artan miktarlarda ilaç alımı ve motor yetersizliklerinin tedavisi için gerekli olanın ötesinde doz alımı şeklinde atfedilebilecek bilinçsel ve davranışsal bozukluklar göstermektedirler.

Dopaminerjik ilaçlar: Parkinson hastalığı nedeniyle dopamin agonistleri ile tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama, artmış libido ve hiperseksüalite rapor edilmiştir. Ancak dopamin agonisti olmayan MADOPAR ile bu olaylar arasında belirlenmiş bir nedensel ilişki bulunmamaktadır. Bununla birlikte dopaminerjik ilaç olduğu MADOPAR'ın dikkatli kullanılması önerilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler:

Antikolinerjik bir ilaç olan triheksifenidilin MADOPAR ile birlikte uygulanması, levodopanin absorpsiyon hızını azaltır, fakat miktarını değiştirmez. MADOPAR HBS ile birlikte verilen triheksifenidil levodopa'nın farmakokinetiğini etkilemez. MADOPAR HBS ile antiasitlerin birlikte verilmesi levodopa emilimini %32 azaltır. Demir sülfat, levodopa'ya bağlanarak levodopa'nın maksimum plazma konsantrasyonunu ve EAA'nı %30-50 azaltır. Bu sebeple, demir ve levodopa dozları farklı zamanlarda verilmelidir. Demir sülfat ile birlikte tedavi sırasında, hastaların tümünde değil ama bazılarında, klinik olarak anlamlı farmakokinetik değişiklikler gözlenmiştir.

Metoklopramid, levodopa'nın absorpsiyon hızını artırır. Metoklopramid midenin boşalmasını sağlayarak levodopa'nın biyoyararlanımını artırmasına rağmen, dopamin reseptör antagonisti özellikleri ile hastalığın kontrolünü ters etkileyebilir.

Bromokriptin, amantadin, selejilin ve domperidon ile levodopa arasında hiçbir farmakokinetik etkileşim bulunmamaktadır.

Farmakodinamik etkileşimler:

Nöroleptikler, opioidler (papaverin), fenitoin ve rezerpin içeren antihipertansif ilaçlar, MADOPAR'ın etkisini inhibe ederler.

Antihipertansif alan hastanın tedavisine MADOPAR ilave edildiğinde semptomatik postural hipotansiyon meydana gelebilir. Bu sebeple, MADOPAR tedavisine başlandığında antihipertansif ilacın dozunu ayarlamak gerekebilir.

İrreversibl non-selektif MAO inhibitörleri alan hastalarda MADOPAR uygulanacaksa, MAO inhibitörlerinin kesilmesi ve MADOPAR'a başlanması arasında en az iki haftalık bir ara olmalıdır. Aksi takdirde, hipertansif kriz gibi istenmeyen etkiler meydana gelebilir (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar). Selegilin ve rasagilin gibi selektif MAO-B inhibitörleri ve moklobemid gibi selektif MAO-A inhibitörleri, MADOPAR tedavisindeki hastalara reçete edilebilir; etkinlik ve tolerans göz önüne alınarak, hastanın bireysel ihtiyacına göre levodopa dozunun yeniden ayarlanması tavsiye edilir. MAO-A ve MAO-B inhibitörleri kombinasyonunun etkisi, non-selektif MAO inhibisyonuna eşittir. Bu nedenle bu kombinasyon MADOPAR ile birlikte verilmemelidir (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

Trisiklik antidepresanlarla birlikte kullanıldığında nadiren hipertansiyon ve diskineziyi içeren advers etkiler rapor edilmiştir.

Fenotiazinler, butirofenonlar, risperidon gibi dopamin D2 reseptör antagonistleri ve izoniazid levodopa'nın terapötik etkisini azaltabilir.

MADOPAR sempatomimetiklerle (adrenalin, noradrenalin, isoproterenol veya amfetamin gibi sempatik sinir sistemini uyaran ajanlar) birlikte uygulanmamalıdır, zira levodopa bunların etkilerini potansiyalize edebilir. Birlikte uygulamanın zorunlu olduğu durumlarda, kardiyovasküler sistemin yakından takip edilmesi gereklidir ve sempatomimetik ilaçların dozlarının azaltılması gerekebilir. Antikolinerjikler, amantadin ve dopamin agonistleri gibi diğer ajanlarla kombinasyon yapılabilir, ancak bu, tedavinin hem istenen, hem de istenmeyen etkilerinin yoğunluğunu artırabilir.

MADOPAR veya diğer ilacın dozunu azaltmak gerekebilir. Bir COMT inhibitörü ile adjuvan tedaviye başlandığında, MADOPAR dozunun azaltılması gerekli olabilir. Levodopa'nın etkisi bir süre başlamayacağı için, MADOPAR tedavisi başladığında, antikolinerjikler aniden bırakılmamalıdır. Levodopa, katekolamin, kreatinin, ürik asit ve glukoz için yapılan laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. MADOPAR alan

hastalarda, Coombs testleri hatalı pozitif sonuç verebilir. İlaç, proteinden zengin bir diyetle alındığında, etkinin azaldığı gözlenmiştir.

Levodopa ile 10-25 mg piridoksin hidroklorür (B6 vitamini) verilmesi aromatik aminoasit dekarboksilasyon hızını artırarak levodopa'nın etkisini tersine çevirebilir. Benserazid piridoksinin bu aksiyonunu önlediğinden, MADOPAR destek piridoksin alan hastalara verilebilir.

Levodopa'nın prolaktin salgılanmasını baskıladığı ve büyüme hormonu seviyesini arttırdığı bilinmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MADOPAR yeterli doğum kontrolü uygulamayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda, kesinlikle kontrendikedir (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

Gebelik dönemi

MADOPAR, gebelikte kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Benserazidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden, MADOPAR tedavisi gerekli olan anneler bebeklerini emzirmemelidir. Zira, yenidoğanda iskelet malformasyonları oluşumu önlenemez.

Üreme yeteneği/fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Levodopa ile tedavi edilen ve somnolans ve/veya ani uyku epizotları yaşayan hastalar, uyanıklık düzeyinde yaşadıkları bozukluk kendilerini ve başkalarını ciddi sakatlık ve ölüm riski altına soktuğunda, bu tür reküren epizotlar ve somnolans hali ortadan kalkana kadar araç kullanmayı bırakma konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolik ve beslenme bozuklukları:

Bilinmiyor: Anoreksi bildirilmiştir.

Gastrointestinal rahatsızlıklar:

Bilinmiyor: Mide bulantısı, kusma ve diyare MADOPAR ile bildirilmiştir. Genellikle tedavinin başlarında ortaya çıkan istenmeyen gastrointestinal etkiler, MADOPAR'ın yiyecek veya içecek eşliğinde alınması veya dozu yavaşça artırılması ile büyük ölçüde kontrol edilebilir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: Pruritus ve döküntü gibi alerjik deri reaksiyonları

Kardiyak bozukluklar:

Seyrek: Kardiyak aritmiler

Vasküler bozukluklar:

Seyrek: Ortostatik hipotansiyon. Ortostatik şikayetler MADOPAR dozunun azaltılmasından sonra genellikle düzelir.

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları:

Seyrek: Hemolitik anemi, geçici lökopeni ve trombositopeni seyrek vakalarda bildirilmiştir. Böylelikle, levodopa içeren uzun süreli tedavide kan sayımı ve böbrek ve karaciğer fonksiyonu düzenli olarak izlenmelidir.

Sinir sistemi bozukluğu:

Bilinmiyor: Ağuzi veya disagüzi izole vakaları bildirilmiştir. Tedavinin ileri evrelerinde, diskinezi (koreiform veya ateotik) ortaya çıkabilir. Bu durum, doz azaltımı ile ortadan kaldırılabilir veya tolere edilebilir hale getirilebilir. Uzun süreli tedavi ile terapötik cevaplarda dalgalanma da gözlenebilir.

Bunlara donma epizotları, doz sonu kötüleşmesi ve “açık-kapalı” etkisi de dahildir. Bu durum, dozda yapılan ayarlama ve daha küçük tek dozların daha sık olarak verilmesi ile ortadan kaldırılabılır veya tolere edilebilir hale getirilebilir.

Terapötik etkiyi arttırmak için bunun ardından dozu tekrar artırma denemesi yapılabilir. MADOPAR somnolans ve nadiren aşırı gün içi somnolans ve ani uyku basması epizotları ile ilişkilendirilmiştir.

Psikiyatrik rahatsızlıklar:

Bilinmiyor: Depresyon, Parkinson hastalığına ve HBS’si olan hastalarda klinik tablonun bir parçası olabilir ve MADOPAR ile tedavi edilen hastalarda da ortaya çıkabilir. Ajitasyon, anksiyete, uykusuzluk, halüsinasyonlar, delüzyonlar ve zaman dezoryantasyonu özellikle yaşlı hastalarda ve bu hastalıkları daha önceden geçirmiş olan hastalarda ortaya çıkabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozun en sık görülen belirtileri, normal olmayan istem dışı hareketler, konfüzyon ve uykusuzluktur. Çok nadir olarak bulantı, kusma veya kardiyak aritmiler meydana gelmektedir. Doz aşımı durumunda, hemen gastrik lavaj yapılması, solunum ve kalp fonksiyonlarının izlenmesi önerilmektedir. Solunum stimulanları, antiaritmikler veya uygunsa nöroleptiklerin uygulanması gerekli olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Dekarboksilaz inhibitörleri

ATC kodu: N04BA02

Beyinde nörotransmitter olarak rol alan dopamin, parkinsonlu hastalarda bazal gangliyonlarda yeterli miktarda bulunmamaktadır. Dopamin'in kan-beyin engelini geçebilme yeteneği çok sınırlı olduğundan, yerine koyma tedavisi dopamin'in metabolik prekürsörü olan levodopa uygulanarak gerçekleştirilir. Uygulama sonrası, levodopa vücutta gerek serebral gerekse ekstraserebral dokularda, hızla dopamin'e dekarboksile olur. Sonuç olarak, uygulanan levodopa'nın çoğu bazal gangliyonlara ulaşamaz ve periferde oluşan dopamin sıklıkla istenmeyen etkilere neden olur. Bu nedenle, levodopa'nın ekstraserebral dekarboksilasyonunun inhibe edilmesi özellikle istenir. Bu, levodopa ile periferik dekarboksilaz inhibitörü olan benserazid'in aynı anda uygulanması ile sağlanır. MADOPAR bu iki maddenin 4:1 oranında kombinasyonu ile oluşan bir ilaçtır. Klinik çalışmalarda ve terapötik kullanımda bu oranın optimal sonuçlar sağladığı kanıtlanmıştır. Bu kombinasyon, tek başına yüksek dozlarda uygulanan levodopa kadar etkilidir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

MADOPAR HBS'nin farmakokinetik özellikleri standart MADOPAR'dan farklıdır. Aktif maddeler midede yavaşça salınır. Standart dozaj formları ile erişilenin %20-30'u olan levodopa'nın maksimum plazma konsantrasyonuna uygulamadan 3 saat kadar sonra erişilir. Plazma konsantrasyon-zaman eğrisi standart MADOPAR'dan daha uzun 'yarılanma ömrü' (Plazma konsantrasyonunun yarısına eşit veya aşan zaman dilimi) gösterir ki bu belirgin kontrollü salınım özelliklerini işaret eder. MADOPAR HBS'nin biyoyararlanımı standart MADOPAR'ın % 50-70'idir ve besinlerden etkilenmez. Levodopa'nın maksimum plazma konsantrasyonu gıda alımından etkilenmez ancak MADOPAR HBS'nin postprandial uygulamasından sonra daha geç (5 saat) görülür.

Dağılım:

Levodopa kan-beyin engelini doyurulabilir bir transport sistemi ile geçer. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve dağılım hacmi 57 litredir. Levodopa'nın serebrospinal sıvıdaki EEA'ı, plazmadakinin %12'si kadardır.

Levodopa'nın tersine, benserazid terapötik dozlarda kan-beyin engelini geçmez. Başlıca böbrek, akciğer, ince barsak ve karaciğerde toplanır.

Biyotransformasyon:

Levodopa iki ana yolak (dekarboksilasyon ve O-metilasyon) ve iki küçük yolak (transaminasyon ve oksidasyon) ile metabolize olur.

Aromatik aminoasit dekarboksilaz, levodopayı dopamine çevirir. Bu yolağın başlıca son ürünleri homovanilik asit ve dihidroksifenilasetik asittir. Katekol-O-metil transferaz (COMT), levodopayı 3-O-metildopaya metiller. Bu ana plazma metabolitinin eliminasyon yarı-ömrü 15 saattir ve terapötik dozda MADOPAR alan hastalarda bu hızlanır.

Benserazid ile birlikte uygulandığında levodopa'nın azalmış periferik dekarboksilasyonu, levodopa ve 3-O-metildopanin plazma seviyelerinin artışı ve katekolamin (dopamin, noradrenalin) ve fenolkarboksilik asidin (homovanilik asit ve dihidroksifenilasetik asit) plazma seviyelerinin azalması olarak yansır. Benserazid, barsak mukozası ve karaciğerde trihidroksibenzilhidrazine hidroksillenir. Bu metabolit aromatik aminoasit dekarboksilazın güçlü bir inhibitörüdür.

Eliminasyon:

Levodopa dekarboksilazın periferik inhibisyona uğradığı durumda, levodopa'nın eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 1.5 saattir. Parkinson hastalığı olan yaşlılarda (65-78 yaş), eliminasyon yarı-ömrü biraz daha uzundur (yaklaşık %25) (Bkz. Özel gruplarda farmakokinetik). Levodopa'nın plazmadan klerensi yaklaşık 430 mL/dak'dır. Benserazid hemen hemen tamamen metabolize olarak elimine olur. Metabolitler esas olarak idrarla (%64) ve daha az miktarda feçesle (%24) atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Üremik ve hepatik hastalarla ilgili hiçbir farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Yaşlı hastalar: Daha yaşlı Parkinson hastalarında (65-78 yaş) eliminasyon yarı ömrü ve levodopanin AUC'si genç hastalara (34-64 yaş) kıyasla %25 daha yüksektir. Bu istatistiksel olarak anlamlı yaş etkisi klinik olarak önemsizdir ve herhangi bir endikasyon için doz uygulama programı için az önem içermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

MADOPAR ile karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

Ames testinde MADOPAR ve bileşenlerinin (levodopa ve benserazid) mutajen olduğu görülmemiştir. Bu konuda daha fazla veri bulunmamaktadır.

MADOPAR ile fertilité üzerine hayvan çalışması yapılmamıştır.

Farelerde (400 mg/kg), sıçanlarda (600 mg/kg; 250mg/kg) ve tavşanlarda (120 mg/kg; 150mg/kg) yapılan teratojenite çalışmaları herhangi bir teratojenik etki ya da iskelet gelişimi üzerine etki göstermemiştir. Gebelikte toksik doz seviyelerinde, intrauterin ölümler artmış (tavşanlarda) ve/veya fetal ağırlık azalmıştır (sıçanlarda).

Sıçanlardaki genel toksikolojik çalışmalar, iskelet gelişiminin engellenebileceği ihtimalini göstermiştir. Konuyla ilgili daha fazla hayvan çalışması verisi yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Metilhidroksipropilselüloz	115.0 mg
Hidrojene bitkisel yağ	30.00 mg
Kalsiyum hidrojen fosfat (susuz)	27.50 mg
Povidon	6.00 mg
Talk	10.00 mg
Magnezyum stearat	5.00 mg

Boyar maddeler:

İndigo karmin (E132)
Titanyum dioksit (E171)
Demir oksit sarı (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın Yapısı ve İçeriği

MADOPAR HBS 125 mg tablet, 30 adet kapsül, içinde pamuk-viskoz ped bulunan ve entegre desikan üniteli emniyet kilitli plastik vidalı kapaklı amber renkli cam şişede bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah.Basın Ekspres Cad.
No: 1 34303 Küçükçekmece - İstanbul
Tel: 0 212 692 92 92
Fax: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

250/98

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.05.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ