

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Madopar 100 mg/25 mg kõvakapslid
Madopar 200 mg/50 mg tabletid
Madopar 100 mg/25 mg disperseeruvad tabletid
Madopar HBS 100 mg/25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Madopar 100 mg/25 mg kõvakapsel sisaldab 100 mg levodopat ja 25 mg benserasiidi (benserasiidvesinikkloriidina).

Madopar 200 mg/50 mg ristuva poolitusvaoga tablett sisaldab 200 mg levodopat ja 50 mg benserasiidi (benserasiidvesinikkloriidina).

Madopar 100 mg/25 mg poolitusvaoga (valge) disperseeruv tablett sisaldab 100 mg levodopat ja 25 mg benserasiidi (benserasiidvesinikkloriidina).

Madopar HBS (*Hydrodynamically Balanced System*, hüdrodünaamiliselt tasakaalustatud süsteem) 100 mg/25 mg toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 100 mg levodopat ja 25 mg benserasiidi (benserasiidvesinikkloriidina).

INN. *Levodopum/benserazidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel, tablett, disperseeruv tablett, toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel.

Sinine/roosa kõvakapsel, mille mõlemale poolele on pressitud „ROCHE”;
ristuva poolitusjoonega kahvatu-roosa veidi tähniline silindrikujuline sileda pinnaga tablett, mille ülemisele poolele on pressitud ROCHE hexagon;
poolitusjoonega valge disperseeruv tablett;
toimeainet prolongeeritult vabastav tumeroheline/kahvatusinine kõvakapsel, mille mõlemale poolele on pressitud „ROCHE”.
Disperseeruva tableti poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks. Madopar standardvormi tablette saab poolitada ja veerandiks jagada nii neelamise hõlbustamiseks kui ka võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Parkinsoni tõve ravi.

Märkus. Madopar disperseeruvad tabletid on ravimvorm, mis sobib düsfaagiaga (neelamisraskusega) patsientidele, või olukordadeks, mil on vaja toime kiiremat algust, nt varahommikune ja pärastlõunane akineesia ning juhul, kui on tajutav ravimi toime lõpp või nn *ON*-faasi algus viivitub.

Madopar HBS on näidustatud patsientidele, kellel on levodopa tarvitamisega seotud fluktuatsioonid (nt maksimaalse toime ajal ilmnev düskineesia või toime lõppedes ilmnev seisundi halvenemine, nt öine liikumisvõimetus).

Rahutute jalgade sündroomi sümptomaatiline ravi, sealhulgas:

- idiopaatiline rahutute jalgade sündroom;
- rahutute jalgade sündroom, mis on tingitud dialüüsi vajavast neerupuudulikkusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Madopar'i kasutatakse täiskasvanutel ja eakatel.

Lapsed, noorukid ja noored täiskasvanud kuni 25. eluaastani – vt lõik 4.3 Vastunäidustused.

Manustamisviis

Madopar kõvakapslid või Madopar HBS toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid tuleb alati alla neelata tervetena ja neid ei tohi katki närida.

Madopar dispergeeruvad tabletid tuleb lahustada veerandis klaasitäies vees (25...50 ml). Tabletid lagunevad täielikult mõne minuti jooksul, andes piimjasvalge lahuse. Kuna lahus settib kiiresti, on soovitatav seda enne joomist segada. Lahus tuleb juua poole tunni jooksul selle valmistamisest.

Parkinsoni tõbi

Võimaluse korral tuleks Madopar'i manustada 30 minutit enne või üks tund pärast söögikorda. Eelkõige ravi alguses tekkida võivaid seedetrakti kõrvaltoimeid saab enamasti vältida, kui manustada Madopar'i koos väikese suupiste (nt küpsiste) või joogiga või suurendades annust aeglaselt.

Standardannused

Ravi alustamine Madopar'iga peab toimuma astmeliselt; tuleb leida individuaalselt sobiv annus, millega saavutatakse optimaalne toime. Järgnevad annustussoovitused kujutavad enesest seetõttu vaid üldisi juhiseid.

Ravi alustamine

Parkinsoni tõve varajastes staadiumides soovitatakse ravi alustada poole Madopar 100 mg/25 mg tabletiga (50 mg/12,5 mg) 3...4 korda ööpäevas. Niipea kui on kindlaks tehtud esialgse annustamisskeemi talutavus, tuleb annust aeglaselt suurendada vastavalt patsiendi ravivastusele.

Optimaalne toime saavutatakse üldjuhul Madopar'i ööpäevase annuse kasutamisel, mis vastab 300...800 mg levodopale ja 75...200 mg benserasiidile, manustatuna kolmeks või enamaks annuseks jaotatuna. Optimaalse toime saavutamiseks võib kuluda 4...6 nädalat. Kui osutub vajalikuks ööpäevase annuse edasine suurendamine, peab see toimuma 1-kuuliste intervallide järel.

Säilitusravi

Keskmine säilitusannus on üks Madopar 100 mg/25 mg kõvakapsel või tablett 3...6 korda ööpäevas. Üksikannuste (mitte alla 3) arv ja nende jaotamine päeva peale peab olema selline, mis tagab optimaalse toime. Madopar'i standardvormi võib optimaalse efektiivsuse saavutamiseks asendada Madopar dispergeeruvate tablettide või Madopar HBS toimeainet prolungeeritult vabastavate kõvakapslitega.

Rahutute jalgade sündroom

Madopar'i maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 400 mg/100 mg.

Idiopaatiline rahutute jalgade sündroom

Annus tuleb manustada 1 tund enne magamaheitmist. Seedetrakti kõrvaltoimete vältimiseks võib ravimit manustada koos väikese suupistega.

Rahutute jalgade sündroom, millega kaasnevad uinumisraskused

Rahutute jalgade sündroomiga patsiente, kellel esinevad uinumisraskused, soovitatakse ravida Madopar'i standardvormiga. Soovitatav algannus on 50 mg/12,5 mg...100 mg/25 mg. Sümptomite püsimisel soovitatakse annust suurendada 200 mg/50 mg-ni.

Rahutute jalgade sündroom, millega kaasnevad uinumiskesed ja unehäired öö jooksul

Rahutute jalgade sündroomiga patsientidele, kellel esinevad nii uinumiskesed kui unehäired öö jooksul, soovitatakse manustada üks Madopar HBS toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel koos ühe Madopar standardvormi 100 mg/25 mg tabletiga üks tund enne magamaminekut. Kui see ei vii sümptomite rahuldava paranemiseni teisel ööpoolel, soovitatakse Madopar HBS toimeainet prolongeeritult vabastava kõvakapsli annust suurendada 2 kõvakapslini.

Rahutute jalgade sündroom, millega kaasnevad uinumiskesed ja unehäired öö jooksul ning täiendavad häired päeva jooksul

Neid patsiente soovitatakse täiendavalt ravida Madopar 100 mg/25 mg disperseeruvate või standardvormi tablettidega, kusjuures ööpäevane koguanus ei tohi ületada 400 mg/100 mg.

Rahutute jalgade sündroom, mis on tingitud dialüüsi vajavast neerupuudulikkusest

Nendele patsientidele soovitatakse manustada Madopar 100 mg/25 mg disperseeruvaid või standardvormi tablette 30 minutit enne dialüüsi.

Annustamise erijuhised

Parkinsoni tõbi:

Kõigil patsientidel tuleb annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõik 4.1). Madopar'i võib manustada paralleelselt teiste Parkinsoni tõve ravimitega. Siiski võib Madopar-ravi edenedes ja ravitoime ilmnedes osutada vajalikuks teiste ravimite annuse vähendamine või nende järk-järguline ärajätmine.

Madopar disperseeruvad tabletid on spetsiaalne ravimvorm düsfaagiaga (neelamisraskusega) patsientidele, ning olukordadeks, mil on vaja toime kiiremat algust, nt hommikune ja päevane akineesia ning juhul, kui on tajutav ravimi toime lõpp või nn *ON*-faasi algus viivitub.

Patsientide puhul, kellel esinevad päeva jooksul ravimi toime suured kõikumised (on-off fenomen), peab kasutama väiksemaid, sagedamini manustatavaid üksikannuseid või üle minema Madopar HBS'i kasutamisele.

Siirdumine Madopar'i standardvormilt Madopar HBS'le peab toimuma päev-päevalt, alustades hommikusest annusest. Madopar'i standardvormi puhul kasutatud annus ja annustamisskeem peavad säilima.

Kahe kuni kolme päeva möödumisel tuleb Madopar HBS annuseid tõsta ligikaudu 50% võrreldes Madopar standardvormiga. Patsiente peab hoiatama nende seisundi võimalikust ajutisest halvenemisest.

Toote farmakokineetiliste omaduste tõttu algab Madopar HBS'i toime hiljem. Kliiniline toime saavutatakse kiiremini, kui samaaegselt Madopar HBS'ga kasutatakse Madopar'i standardvormi või Madopar disperseeruvaid tablette. Eriti kasulikuks võib see osutada esimese hommikuse annuse puhul, mis peaks olema suurem kui järgnevad päevased annused. Madopar HBS'i individuaalselt sobiva annuse leidmine peab toimuma aeglaselt ja hoolikalt, vähemalt kahe- kuni kolmepäevaste vahedega pärast igakordset annuse muutmist.

Öise liikumisvõimetusega patsientidel on leitud positiivseid tulemusi peale Madopar HBS'i õhtuse annuse järk-järgulist vähendamist 200 mg/50 mg-ni.

Ülemäärase ravivaste (düsakineesia) korral Madopar HBS'ile on soovitatav pikendada üksikannuste vahelisi intervale, mitte vähendada ühekordset annust.

Kui Madopar HBS'iga ei saavutata piisavat raviefekti, on soovitatav minna tagasi endisele raviskeemile Madopar'i standardvormi või disperseeruvate tablettidega.

Soovimatute psühhiaatriliste kõrvaltoimete tekke võimaluse tõttu peab patsiente hoolikalt jälgima.

Rahutute jalgade sündroom

Augmentatsiooni (st rahutute jalgade sündroomi sümptomite varajane teke päeva jooksul, sümptomite raskem kulg ja teiste kehaosade haaratus) vältimiseks ei tohi Madopar'i ööpäevane annus ületada maksimaalset soovitatavat annust.

Augmentatsiooni tekkimisel on tähtis mitte ületada maksimaalset ööpäevast annust. Kui tekib augmentatsioon või tagasilöögifenomen, tuleks kaaluda täiendavat ravi, millega kaasneb levodopa annuse vähendamine või levodopa järkjärguline ärajätmine ning asendamine mõne teise ravimiga.

4.3 Vastunäidustused

Madopar'i ei tohi manustada patsientidele, kellel esineb teadaolev ülitundlikkus levodopa või benserasiidi suhtes.

Madopar'i ei tohi kasutada koos mitteselektiivsete monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega. Samas ei ole selektiivsed MAO-B inhibiitorid (nt selegiliin ja rasagiliin) või selektiivsed MAO-A inhibiitorid (nt moklobemiid) vastunäidustatud. MAO-A ja MAO-B inhibiitorite kombineerimine on võrdväärne mitteselektiivse MAO blokaadiga, mistõttu seda kombinatsiooni ei tohi kasutada koos Madopar'iga (vt lõik 4.5).

Madopar'i ei tohi manustada patsientidele, kellel esinevad dekompenseeritud endokriinsüsteemi (nt feokromotsütoom, hüpertüreoidism, Cushingi sündroom), neeru- (välja arvatud dialüüsi saavad rahutute jalgade sündroomiga patsiendid) või maksafunktsiooni häired, südame häired (nt rasked südame rütmihäired ja südamepuudulikkus), psühhootilise komponendiga psühhiaatrilised haigused või suletud nurga glaukoom.

Madopar'i ei tohi manustada alla 25-aastastele patsientidele (luustiku areng peab olema lõppenud).

Madopar'i ei tohi manustada rasedatele või fertiilses eas naistele, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Kui rasestutakse Madopar'i kasutamise ajal, tuleb ravimi kasutamine lõpetada (vastavalt raviarsti soovitudele).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vastava eelsoodumusega isikutel võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid.

Avatudnurga glaukoomiga patsientide puhul on näidustatud regulaarne silmasisese rõhu kontroll.

Ettevaatlik peab olema Madopar'i manustamisel olemasoleva koronaararterite haiguse, südame rütmihäirete või südamepuudulikkusega patsientidele (vt ka lõik 4.3). Südametegevust tuleb nendel patsientidel eriti hoolikalt jälgida ravi alustamise perioodil ning seejärel regulaarselt kogu ravi vältel.

Ettevaatlik peab olema Madopar'i kasutamisel ka järgmistel juhtudel: endokriinsüsteemi, neeru- või kopsuhaiguste korral; psühhiaatrilised häired (nt depressioon); maksatalitluse häire; peptiline haavand; osteomalaatsia; võimalik sümptomimeetiliste ravimite vajadus (nt bronhiaalastma) levodopa kardiovaskulaarsete toimete võimaliku tugevnemise tõttu.

Eriti ravi alguses ja annuse suurendamise järgselt on soovitatav hoolikalt jälgida patsiente, kellel esinevad ortostaatilise hüpotensiooni riskifaktorid (nt eakad patsiendid, samaaegselt antihüpertensiivset ravi või teisi ortostaatilisi häireid põhjustavaid ravimeid saavad patsiendid) või kellel on anamneesis ortostaatiline hüpotensioon.

Kirjeldatud on Madopar'i vererakkude arvu vähenemist põhjustavat toimet (nt hemolüütiline aneemia, trombotsütopeenia ja leukopeenia). Üksikudel juhtudel on kirjeldatud agranulotsütoosi ja pantsütopeeniat, millel puhul ei ole seost Madopar'iga õnnestunud kas tõestada või täielikult välistada. Seetõttu tuleb ravi ajal perioodiliselt kontrollida vererakkude arvu.

Ravi ajal tuleb regulaarselt kontrollida maksa-, neeru- ja südame-veresoonkonna talitlust ning vererakkude arvu.

Patsientidel, kes paranevad Madopar-ravi toimetel, soovitatakse igapäevase tegevuse juurde tagasi pöörduda järkjärgult, kuna kiire mobilisatsiooni korral võib suureneva vigastuste risk. Diabeedihaigetel tuleb sageli määrata veresuhkru taset ning sellele vastavalt korrigeerida diabeedivastaste ravimite annust.

Depressioon võib olla osa Parkinsoni tõvega ja rahutute jalgade sündroomiga patsientide kliinilisest pildist ning esineda ka Madopar'iga ravi saavatel patsientidel. Kõiki patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühholoogiliste muutuste ja koos suitsiidimõtetega või ilma esineva depressiooni suhtes.

12...48 tundi enne üldanesteesias teostatavaid operatsioone tuleb ravi Madopar'iga võimalusel katkestada, sest halotaani kasutamisel anesteesiaks võivad tekkida vererõhu kõikumised ja südame rütmihäired. Pärast operatsiooni alustatakse ravi taas astmeliselt.

Ravi Madopar'iga ei tohi järsku katkestada, sest võib tekkida maliigne neuroleptiline sündroom (hüperpürektsia, lihasrigiidsus, võimalikud psühholoogilised muutused ja kreatiniini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine seerumis, rasketel juhtudel võivad täiendavateks ilminguteks olla müoglobiinuuria – rabdomüolüüs – ja äge neerupuudulikkus), mis võib osutada eluohtlikuks. Nimetatud sümptomkompleksi tekkimisel peab patsient jääma arsti järelevalve alla (vajadusel hospitaliseerida) ning saama vastavat sümptomaatilist ravi. Vajadusel tuleb ravi Madopar'iga alustada uuesti.

Levodopat on seostatud somnolentsuse ja ootamatu uinumise episoodidega. Väga harva on kirjeldatud ootamatut uinumist igapäevase tegevuse käigus, millele mõningatel juhtudel ei eelnenud hoiatavaid nähtusid. Patsiente tuleb sellest teavitada ning hoiatada, et nad oleksid levodopa-ravi ajal ettevaatlikud autojuhtimisel ja masinatega töötamisel. Patsiendid, kellel on tekkinud somnolentsus ja/või ootamatu uinumise episood, peavad hoiduma autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest. Peale selle võib kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist (vt lõik 4.7).

Impulsihäired

Patsiente tuleb regulaarselt jälgida impulsihäirete tekke suhtes. Patsiendid ja hooldajad peavad olema teadlikud sellest, et dopamiini agoniste ja/või levodopat sisaldavaid teisi dopamiinergilisi ravimeid (sh Madopar'i) saavatel patsientidel võivad tekkida impulsihäirete käitumuslikud sümptomid, sh patoloogiline hasartmängurlus, libiido suurenemine, hüperseksuaalsus, kompulsiivne kulutamine või ostmine, liigsöömissõõstus ja kompulsiivne söömine. Selliste sümptomite tekkimisel on soovitatav raviplaani üle vaadata.

Maliigne melanoom

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et Parkinsoni tõvega patsientidel on üldpopulatsiooniga võrreldes (ligikaudu 2...6 korda) suurem risk melanoomi tekkeks. On ebaselge, kas täheldatud riski suurenemine oli tingitud Parkinsoni tõvest või teistest teguritest, näiteks levodopa kasutamisest Parkinsoni tõve raviks. Seetõttu soovitatakse patsientidel ja arstidel hinnata regulaarselt melanoomi võimalikku teket Madopar'i kasutamise ajal ükskõik millisel näidustusel. Soovitatav on nahauuringu regulaarne teostamine vastava eriala spetsialisti (nt dermatoloogi) poolt.

Oht ravimsõltuvuse või kuritarvitamise tekkeks

Madopar võib esile kutsuda dopamiini düsregulatsiooni sündroomi, mille tagajärjeks on ravimi ülemäärane kasutamine. Väikesel osal Parkinsoni tõvega patsientidest esineb kognitiivseid ja käitumishäireid, mida võib otseselt seostada ravimi suuremate koguste võtmisega, eirates arsti soovitusi ja kasutades annuseid, mis on tunduvalt suuremad mootorsete häirete raviks vajalikust annusest.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Madopar'i standardvormi samaaegne manustamine antikolinergilise toimega ravimi triheksifenidüüliga vähendab levodopa imendumise kiirust, kuid mitte ulatust. Madopar HBS'iga samaaegselt manustatav triheksifenidüül ei mõjuta levodopa farmakokineetikat.

Madopar HBS'iga samaaegselt manustatav antatsiid vähendab levodopa imendumist 32% võrra.

Raudsulfaat vähendab levodopa maksimaalset plasmakontsentratsiooni ja kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC) 30...50% ulatuses. Samaaegsel raudsulfaadi manustamisel täheldatud farmakokineetilised muutused tunduvad kliiniliselt olulised olevat osadel, kuid mitte kõikidel patsientidel.

Metoklopramiid kiirendab levodopa imendumist.

Farmakodünaamilised koostoimed

Neuroleptikumid, opiaadid ja reserpiini sisaldavad antihüpertensiivsed ravimid pärsivad Madopar'i toimet.

Dopamiinireseptoreid blokeeriva toimega antipsühhootikumide, eriti D2-retseptori antagonistide samaaegsel manustamisel võib olla antagonistlik toime Madopar'i parkinsonismivastasele toimele. Seetõttu peab samaaegsel kasutamisel olema ettevaatlik ning patsienti tuleb hoolega jälgida parkinsonismivastase toime kadumise ja parkinsonismi sümptomite süvenemise suhtes.

Sümptomaatiline ortostaatiline hüpotensioon on tekkinud levodopa ja dekarboksülaasi inhibiitori kombinatsiooni lisamisel antihüpertensiivseid ravimeid juba saavate patsientide raviskeemi. Antihüpertensiivset ravi saavatel patsientidel peab Madopar'i kasutamist alustama ettevaatlikult. Vajalik on vererõhu kontroll, võimaldamaks vajadusel ükskõik kumba ravimi annuse kohandamist.

Madopar'i samaaegsel kasutamisel koos sümpatomimeetikumidega (nt adrenaliin, noradrenaliin, isoproterenool või amfetamiin, mis stimuleerivad sümpaatilist närvisüsteemi) võib nende toime tugevneda, mistõttu ei ole nimetatud kombinatsioonide kasutamine soovitatav. Kui kooskasutamine osutub absoluutselt vajalikuks, tuleb erilist tähelepanu pöörata kardiovaskulaarsüsteemile ning vajadusel vähendada sümpatomimeetikumide annust.

Ravi mitteselektiivsete, pöördumatu toimega MAO inhibiitoritega tuleb 2 nädalat enne Madopar-ravi algust lõpetada. Vastasel korral võivad suure tõenäosusega tekkida soovimatud toimed nagu hüpertensiivne kriis (vt lõik 4.3). Madopar'iga ravitavatele patsientidele võib määrata selektiivseid MAO-B inhibiitoreid nagu lazabemiid või selegiliin ja selektiivseid MAO-A inhibiitoreid nagu moklobemiid, mispuhul peab levodopa annust sobitama vastavalt talutavusele ja efektiivsusele. MAO-A ja MAO-B inhibiitorite kombinatsiooni, mis põhjustab mitteselektiivse MAO blokaadiga võrdväärse olukorra, ei tohi koos Madopar'iga kasutada (vt lõik 4.3).

Kombinatsioon teiste parkinsonismivastaste ravimitega (nt antikolinergilised ained, amantadiin ja dopamiini agonistid) on lubatud, kuid seejuures võivad süveneda nii ravi- kui kõrvaltoimed. Vajalikuks võib osutada vajalikuks Madopar'i või muu ravimi annuse vähendamine. Täiendava ravi alustamisel COMT-inhibiitoriga võib olla vajalik Madopar'i annuse vähendamine. Ravi alustamisel Madopar'iga ei ole ravi antikolinergiliste ravimitega kohe vaja lõpetada, sest levodopa toime ei alga koheselt.

Ravim võib mõjutada katehhoolamiinide, kreatiiniini, uurea ja glükoosi laborianalüüside tulemusi.

Coombsi test võib anda valepositiivse tulemuse patsientidel, kes kasutavad Madopar'i.

On täheldatud, et Madopar'iga samaaegselt söödud valgurikas toit võib vähendada levodopa imendumist seedetraktist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Madopar on vastunäidustatud raseduse ajal ning fertiilses eas naistel, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Kuna ei ole teada, kas benserasiid eritub rinnapiima, ei tohi Madopar-ravi vajavad naised lapsi rinnaga toita, kuna ei saa välistada skeletiväärarengute tekkeohtu.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiendid, kes saavad ravi levodopaga ning kellel tekib somnolentsus ja/või ootamatu uinumise episood, peavad kuni nende taandumiseni hoiduma autojuhtimisest või tegevuste sooritamisest, mis võivad seada neid ja teisi tõsise vigastuse ja surma ohtu (nt masinate käsitlemine) (vt ka lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistest uuringutest

Rahutute jalgade sündroom:

Alljärgnevas tabelis on toodud kombineeritud andmed kahest platseebokontrolliga, ristuva ülesehitusega kliinilisest uuringust, kus osales kokku 85 patsienti.

Loetletud on kõik kõrvaltoimed, mida kirjeldati aktiivse ravi grupis rohkem kui üks kord.

Tabel 1 Uuringutes M43052 ja M43060 uuritava ravimi ja platseebo kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed

Kõrvaltoime	L-dopa/ benserasiid (n)	%	Platseebo (n)	%
<i>Närvisüsteemi häired</i>				
Peavalu	5	5,8	3	3,5
Rahutute jalgade sündroomi süvenemine	2	2,3	5	5,8
Pearinglus	3	3,5	1	1,2
<i>Infektsioonid</i>				
Palavikuga kulgev infektsioon	4	4,7	2	2,3
Nohu	3	3,5	1	1,2
Bronhiit	2	2,3	0	0
<i>Seedetrakti häired</i>				
Suukuivus	3	3,5	1	1,2
Kõhulahtisus	2	2,3	1	1,2
Iiveldus	2	2,3	2	2,3
<i>Uuringud</i>				
EKG muutused*	2	2,3	1	1,2
Vererõhu tõus	2	2,3	2	2,3

* arütmia

Turustamisjärgsed

Madopar'i manustamise ajal on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid (*esinemissagedus teadmata, ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel*):

Vere ja lümfisüsteemi häired	
esinemissagedus teadmata	Hemolüütiline aneemia
	Leukopeenia
	Trombotsütopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	

esinemissagedus teadmata	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	
esinemissagedus teadmata	Dopamiini düsregulatsiooni sündroom
	Segasusseisund
	Depressioon
	Agitatsioon *
	Ärevus*
	Unetus*
	Hallutsinatsioonid*
	Luulumõtted*
	Desorientatsioon*
	Patoloogiline hasartmängurlus
	Libiido suurenemine
	Hüperseksuaalsus
	Kompulsiivne ostlemine
	Liigsöömissööstud
	Söömishäire sümptomid
Närvisüsteemi häired	
esinemissagedus teadmata	Maitsetundlikkuse kadumine
	Maitsetundlikkuse häired
	Düskineesia (koreaatile või atotootiline)
	<i>Ravivastuse kõikumised e fluktuatsioonid</i>
	Tardumisfenomen
	<i>Toimelõpu fenomen</i>
	<i>On-off</i> nähud
	Somnolentsus
	Ootamatu uinumine
Südame häired	
esinemissagedus teadmata	Südame rütmihäired
Vaskulaarsed häired	
esinemissagedus teadmata	Ortostaatiline hüpotensioon
Seedetrakti häired	
esinemissagedus teadmata	Iiveldus
	Oksendamine
	Kõhulahtisus
	Sülje värvuse muutus
	Keele värvuse muutus
	Hammaste värvuse muutus
	Suuõõne limaskesta värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired	
esinemissagedus teadmata	Aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine
	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine
	Gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
esinemissagedus teadmata	Sügelus
	Lööve
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
esinemissagedus teadmata	Rahutute jalgade sündroom
Neerude ja kuseteede häired	
esinemissagedus teadmata	Vere ureasisalduse suurenemine
	Kromatuuria

*Neid kõrvaltoimeid võib esineda eeskätt eakatel patsientidel ja nende häirete anamneesiga patsientidel.

Impulsihäired

Dopamiini agoniste ja/või levodopat sisaldavaid teisi dopamiinergilisi ravimeid (sh Madopar'i) saavatel patsientidel võivad tekkida patoloogiline hasartmängurlus, libiido suurenemine, hüperseksuaalsus, kompulsiivne kulutamine või ostmine, liigsöömissööstud ja kompulsiivne söömine (vt lõik 4.4).

Närvisüsteemi häired: Ravi hilisemas staadiumis võib esineda vastutahtelisi liigutusi (nt koreaatilised või atetootilised liigutused), mis annuse vähendamisel tavaliselt kaovad või muutuvad patsiendile talutavaks. Pikaajalise ravi korral võivad tekkida ka ravivastuse kõikumised e fluktuatsioonid. Siia alla kuuluvad „tardumise“, „end-of-dose“ ja „on-off“ nähud. Tavaliselt fluktuatsioonid kaovad või muutuvad patsiendile talutavaks annuste kohandamisel või ravimi sagedasemal manustamisel väiksemate annustena. Terapeutilise toime suurendamiseks võib pärastpoole proovida annust uuesti suurendada. Madopar'i seostatakse somnolentsusega ja on väga harva seostatud ülemäärase päeva ajal esineva unisuse ja ootamatu uinumise episoodidega.

Vaskulaarsed häired: Ortostaatilised häired vähenevad sageli Madopar'i annuse vähendamise järgselt.

Seedetrakti häired: Seedetrakti kõrvaltoimeid, mis esinevad peamiselt ravi varases staadiumis, on võimalik leevendada, kui Madopar'i manustada koos väikese koguse vedeliku või toiduga või suurendades annust aeglaselt.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused: Rahutute jalgade sündroom: Dopamiinergilise pikaajalise ravi kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks on augmentatsiooni teke (sümptomite alguse nihkumine õhtuselt/öiselt ajalt varasesse päraslõunasse ja õhtusse enne järgmise õhtuse annuse võtmist).

Uuringud: Ravi ajal võib uriini värvus muutuda. Enamasti muutub värvus punakaks, mis seistes tumeneb.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kõige tavalisemad üleannustamise sümptomid on düskineesiad, segasusseisund ja unehäired, äärmiselt harva on kirjeldatud iiveldust, oksendamist või südame-veresoonkonna talitluse häireid.

Üleannustamise korral on soovitatav kohene maoloputus ning südame-veresoonkonna seisundi jälgimine. Vajalikuks võib osutada respiratoorsete stimulantide, antiarütmikumide või vajadusel neuroleptikumide manustamine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: parkinsonismivastased ained, ATC-kood: N04BA80.

Toimemehhanism

Parkinsoni tõbi:

Dopamiini, mis toimib ajus neurotransmitterina, ei leidu piisavates kogustes Parkinsoni tõve haigete basaalganglionides. Levodopa (INN) või L-DOPA (3,4-dihüdroksü-L-fenüülalaniin) on dopamiini biosünteesi vahelüli. Levodopat (dopamiini prekursor) kasutatakse eelravimina dopamiini sisalduse

suurendamiseks, sest levodopa on võimeline läbima hematoentsefaalbarjääri, mida dopamiin ise ei läbi. Kui levodopa on jõudnud kesknärvisüsteemi (KNS), metaboliseerub ta aromaatsete L-aminohapete dekarboksülaasi toimele dopamiiniks.

Pärast manustamist dekarboksüülitakse levodopa nii ajuvälistes kui ajukudedes kiiresti dopamiiniks. Selle tulemusena ei jõua suurem osa manustatud levodopast basaalganglionidesse ning perifeerselt toodetud dopamiin põhjustab sageli soovimatuid toimeid. Seetõttu on eriti soovitatav pärssida levodopa ajuvälisest dekarboksüülimist. Seda on võimalik saavutada levodopa ja benserasiidi (perifeerne dekarboksülaasi inhibiitor) samaaegsel manustamisel.

Madopar on nende kahe aine kombinatsioonis suhtes 4:1 – see suhe on kliinilistes uuringutes ja ravimi terapeutilisel kasutamisel osutunud optimaalseks – ning on sama efektiivne kui levodopa suured annused eraldi manustatuna.

Idiopaatiline rahutute jalgade sündroom:

Täpne toimemehhanism ei ole teada, kuid üha rohkem on kogunenud andmeid selle kohta, et dopamiinergilisel süsteemil on tähtis roll rahutute jalgade sündroomi patofüsioloogias.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Standardvormid

Levodopa imendub peamiselt peensoole ülaosast ning seal ei ole imendumine sõltuv kohast.

Levodopa maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub umbes üks tund pärast Madopar'i standardvormi manustamist.

Madopar'i standardvormi tabletid ja kapslid on bioekvivalentsed. Annuste vahemikus 50...200 mg on maksimaalne plasmakontsentratsioon ja imendunud levodopa hulk (AUC) korrelatsioonis manustatud annusega.

Toit vähendab levodopa imendumise kiirust ja hulka. Võttes Madopar'i standardvormi vahetult pärast sööki, on levodopa maksimaalne plasmakontsentratsioon 30% väiksem ning saabub hiljem. Imendunud levodopa hulk on 15% väiksem.

Dispergeeruv vorm

Levodopa farmakokineetiline profiil pärast Madopar dispergeeruva vormi manustamist tervetele vabatahtlikele ja Parkinsoni tõve haigetele on väga sarnane sellega, mida täheldatakse pärast Madopar standardvormide manustamist, kuid maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg näib Madopar dispergeeruva vormi puhul olevat lühem. Madopar dispergeeruva vormi (manustatuna suspensioonina) puhul esineb imendumise osas vähem individuaalseid erinevusi.

Toimeainet prolongeeritult vabastav vorm

Madopar HBS farmakokineetilised omadused erinevad Madopar standardvormi (nii tablettide kui kapslite) ja dispergeeruva vormi omadest. Toimeained vabanevad maos aeglaselt. Levodopa maksimaalne plasmakontsentratsioon on 20...30% standardvormi omast ning saabub umbes 3 tundi pärast manustamist. Plasma kontsentratsiooni-aja kõver näitab pikemat poolväärtusaja kestust (ajavahemik, mille jooksul kontsentratsioon plasmas on võrdne või suurem kui pool maksimaalsest kontsentratsioonist) kui MADOPARi standardvormi korral, mis näitab aeglustunud vabanemist. Madopar HBS biosaadavus on 50...70% Madopar'i standardvormi omast ning toit seda ei mõjuta. Toit ei mõjuta ka levodopa maksimaalset plasmakontsentratsiooni, kuid see saabub hiljem - 5 tundi pärast Madopar HBS einejärgset manustamist.

Jaotumine

Levodopa läbib hematoentsefaalbarjääri, kui ta on küllastunud olekus plasmas. Levodopa ei seonu plasmavalkudega ja tema jaotusruumala on 57 liitrit. Tserebrospinaalses vedelikus moodustab levodopa kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) 12% vastavast näitajast vereplasmas.

Erinevalt levodopast ei läbi benserasiid terapeutilistes annustes hematoentsefaalbarjääri. Benserasiid koguneb peamiselt neerudesse, kopsu, peensoolde ja maksa.

Metabolism

Levodopa metaboliseerub kahe põhilise raja (dekarboksüülimine ja O-metüülimine) ning kahe vähemtähtsa raja (transamiinimine ja oksüdatsioon) kaudu.

Aromaatne aminohape dekarboksülaas muudab levodopa dopamiiniks. Selle raja põhilised lõpp-produktid on homovanilliinhape ja dihidroksüfenüüläädikhape.

Katehool-O-metüültransferaasi poolt metüülitakse levodopa 3-O-metüüldopaks. Selle plasma põhimetaboliidi eliminatsiooni poolväärtusaeg on 15 tundi ja see kuhjub patsientidel, kes saavad Madopar'i terapeutilisi annuseid.

Levodopa vähenenud perifeerset dekarboksüülimist koos benserasiidiga manustamisel näitab levodopa ja 3-O-metüüldopa suurem sisaldus plasmas ning katehoolamiinide (dopamiin, noradrenaliin) ja fenoolkarboksüülhapete (homovanilliinhape ja dihidroksüfenüüläädikhape) väiksem sisaldus plasmas.

Benserasiid lõhustatakse sooleseinas ja maksas trihidroksübensüülhüdrasiiniks. See metaboliit on potentsiaalne aroomaat-aminohape dekarboksülaasi inhibiitor.

Eliminatsioon.

Levodopa eliminatsiooni poolväärtusaeg perifeerselt pärsitud dekarboksülaasi inhibiitori korral on umbes 1,5 tundi. Parkinsoni tõvega eakamatel patsientidel (65-78 aastased) on eliminatsiooni poolväärtusaeg mõnevõrra pikem (25%). Levodopa plasmakliirens on umbes 430 ml/min.

Benserasiid elimineerub metabolismi käigus peaaegu täielikult. Metaboliidid eritatakse peamiselt neerude kaudu (64 %) ja väiksemas koguses väljaheitega (24 %).

Farmakokineetika erigruppides

Puuduvad farmakokineetilised andmed ureemia ja maksakahjustusega patsientide kohta.

Vanuse mõju levodopa farmakokineetikale

Vanematel Parkinsoni tõve haigetel (vanuses 65...78 aastat) on nii levodopa eliminatsiooni poolväärtusaeg kui AUC umbes 25% suuremad kui noorematel patsientidel (vanuses 34...64 aastat). Statistiliselt oluline vanuse mõju on kliiniliselt ebaoluline ning vähese tähtsusega annuse määramisel mistahes näidustuse puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Madopar'iga ei ole kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud.

Mutageensus

Madopar ja tema koostisained (levodopa ja benserasiid) ei olnud Ames testi mutageensed. Täiendavad andmed puuduvad.

Toime viljakusele

Madopar'iga ei ole viljakuse loomkatseid teostatud.

Teratogeensus

Teratogeensusu uuringutes ei ilmnenud teratogeenseid toimeid ega toimet skeleti arengule hiirtel (400 mg/kg), rottidel (600 mg/kg; 250 mg/kg) ega küülikutel (120 mg/kg, 150 mg/kg).

Emasloomale toksiliste annuste kasutamisel suurenes intrauteriinne suremus (küülikud) ja/või vähenes loote kehakaal (rotid).

Muu

Üldistes toksikoloogilistes uuringutes rottidega on ilmnenud võimalus skeleti väärarengute tekkeks.

Täiendavad asjakohased loomkatsete andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Madopar 100 mg/25 mg sinine/roosa kõvakapsel: mikrokristalliline tselluloos, talk, povidoon, magneesiumstearaat, želatiin, indigokarmiin (E 132), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), trükitint (šellak, kontsentreeritud ammoniaagilahus, kaaliumhüdroksiid, must raudoksiid (E172), propüleenglükool).

Madopar 200 mg/50 mg kahvatuurosa tablett: mannitool, veevaba kaltsiumvesinikfosfaat, mikrokristalliline tselluloos, eelželatiniseeritud maisitärklis, krosprovidoon (tüüp B), etüütselluloos, veevaba ränidioksiid, naatriumdokusaat, magneesiumstearaat ja värvaine punane raudoksiid (E172).

Madopar 100 mg/25 mg valge disperseeruv tablett: veevaba sidrunhape, eelželatiniseeritud maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos ja magneesiumstearaat.

Madopar HBS 100 mg/25 mg tumeroheline/kahvatusinine toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel: hüpromelloos, hüdrogeniseeritud taimeõli, veevaba kaltsiumvesinikfosfaat, mannitool, povidoon, talk, magneesiumstearaat, indigokarmiin (E 132), želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), trükitint (šellak, kontsentreeritud ammoniaagilahus, punane raudoksiid (E172), kaaliumhüdroksiid, propüleenglükool).

6.2 Sobimatus

Puudub.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Madopar 100 mg/25 mg kõvakapslid
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Madopar 200 mg/50 mg tabletid
Madopar 100 mg/25 mg disperseeruvad tabletid
Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Madopar HBS 100 mg/25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage Madopar'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Madopar 100 mg/25 mg disperseeruv tablett tuleb sisse võtta poole tunni jooksul pärast lahustamist.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Madopar 100 mg/25 mg kõvakapslid (100 mg levodopat, 25 mg benserasiidi), 30 tk või 100 tk pakendis. Saadaval merevaikkollases klaaspudelis, milles on vatipadjake ning mis on varustatud plastmassist keeratava korgiga, mille sees on kuivatusaine silikageel.

Madopar 200 mg/50 mg tabletid (200 mg levodopat, 50 mg benserasiidi), 30 tk või 100 tk pakendis. Saadaval merevaikkollases klaaspudelis, milles on vatipadjake ning mis on varustatud plastmassist keeratava korgiga, mille sees on kuivatusaine silikageel.

Madopar 100 mg/25 mg disperseeruvad tabletid (100 mg levodopat, 25 mg benserasiidi), 100 tk pakendis. Saadaval merevaikkollases klaaspudelis, milles on vatipadjake ning mis on varustatud plastmassist keeratava korgiga, mille sees on kuivatusaine silikageel.

Madopar HBS 100 mg/25 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid (100 mg levodopat, 25 mg benserasiidi), 100 tk pakendis. Saadaval merevaikkollases klaaspudelis, milles on vatipadjake ning mis on varustatud plastmassist keeratava korgiga, mille sees on kuivatusaine silikageel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Eesti OÜ
Lõdtsa 2
11415 Tallinn
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Madopar 100 mg/25 mg kõvakapslid: 403902

Madopar 200 mg/50 mg tabletid: 046594

Madopar 100 mg/25 mg disperseeruvad tabletid: 184197

Madopar HBS 100 mg/25 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid: 142896

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Madopar 100 mg/25 mg kõvakapslid: 6.12.2002/30.03.2012

Madopar 200 mg/50 mg tabletid: 14.06.1996/27.06.2014

Madopar 100 mg/25 mg disperseeruvad tabletid: 12.12.1997/30.03.2012

Madopar HBS 100 mg/25 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid:
30.08.1996/30.03.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014