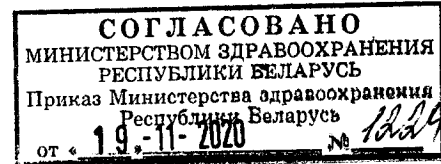


ИНСТРУКЦИЯ 3358 - 2016
по медицинскому применению лекарственного средства
Мадопар® (Madopar®)

**Название лекарственного средства**

Мадопар® капсулы 100 мг/25 мг

Мадопар® таблетки 200 мг/50 мг

Мадопар® ГСС капсулы с модифицированным высвобождением 100 мг/25 мг

Международное непатентованное название

Леводопа и ингибитор декарбоксилазы (Levodopa and decarboxylase inhibitor)

Форма выпуска

Капсулы

Таблетки

Капсулы с модифицированным высвобождением

Состав лекарственного средстваОдна капсула содержит:*действующие вещества:*

леводопа – 100 мг,

бенсеразид – 25 мг (в виде бенсеразида гидрохлорида 28.5 мг);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 13.5 мг, тальк – 6.5 мг, повидон К 90 – 1.0 мг, магния стеарат – 0.5 мг;*оболочка капсулы:* крышечка капсулы – индигокармин (E132) – 0.01 мг, титана диоксид (E171) – 0.5 мг, желатин – 21.0 мг; корпус капсулы – железа оксид красный (E172) – 0.03 мг, титана диоксид (E171) – 1.12 мг, желатин – 31.2 мг;*состав чернил для нанесения маркировки на капсулы:* шеллак, пропиленгликоль, калия гидроксид, железа оксид черный (E172).Одна таблетка содержит:*действующие вещества:*

леводопа – 200 мг,

бенсеразид – 50 мг (в виде бенсеразида гидрохлорида 57 мг);

вспомогательные вещества: маннитол – 103.2 мг, кальция гидрофосфат безводный – 100.0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 38.6 мг, кукурузный крахмал прежелатинизированный – 20.0 мг, кросповидон, тип В – 20.0 мг, этилцеллюлоза – 3.0 мг, железа оксид красный – 1.5 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 1.0 мг, натрия докузат – 0.2 мг, магния стеарат – 5.5 мг.Одна капсула с модифицированным высвобождением (капсула ГСС - гидродинамически сбалансированная система) содержит:*действующие вещества:*

леводопа – 100 мг,

бенсеразид – 25 мг (в виде бенсеразида гидрохлорида 28.5 мг);

вспомогательные вещества: гипромеллоза – 115.0 мг, масло растительное гидрогенизированное – 30.0 мг, кальция гидрофосфат безводный – 27.5 мг, маннитол – 18.0 мг, повидон К 30 – 6.0 мг, тальк – 10.0 мг, магния стеарат – 5.0 мг;

оболочка капсулы: крышечка капсулы – индигокармин (E132) – 0.09 мг, железа оксид желтый (E172) – 0.53 мг, титана диоксид (E171) – 0.31 мг, желатин – 25.3 мг; корпус капсулы – индигокармин (E132) – 0.02 мг, титана диоксид (E171) – 0.92 мг, желатин – 38.3 мг; *состав чернил для нанесения маркировки на корпус капсулы:* мелкодисперсный порошок полипропиленгликоль, пропиленгликоль, калия гидроксид, железа оксид красный (E172).

Описание

3358 - 2016

Капсулы: твердые желатиновые капсулы №2; корпус светло-розового цвета, непрозрачный; крышечка светло-голубого цвета, непрозрачная; на капсуле имеется надпись «ROCHE» черного цвета. Содержимое капсул – мелкий гранулированный порошок, иногда скомковавшийся, светло-коричневого цвета с желтоватым оттенком.

Таблетки: цилиндрические, двояковыпуклые таблетки, бледно-красного цвета с небольшими вкраплениями; на обе стороны таблетки нанесены крестообразные линии разлома, на верхнюю сторону таблетки – гравировка «ROCHE» и шестиугольник.

Диаметр таблетки 11.6-12.4 мм; толщина 4.2-5.2 мм.

Капсулы с модифицированным высвобождением: твердые желатиновые капсулы №1; корпус светло-голубого цвета, непрозрачный; крышечка темно-зеленого цвета, непрозрачная; на капсуле имеется маркировка «ROCHE» чернилами красного цвета. Содержимое капсул – мелкий гранулированный порошок, иногда скомковавшийся, белого или слегка желтоватого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противопаркинсоническое средство. Леводопа и ингибитор декарбоксилазы.

Код АТХ: N04BA02

Показания к применению

Болезнь Паркинсона

Мадопар® применяется для лечения болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма за исключением паркинсонизма медикаментозного происхождения.

Синдром «беспокойных ног»

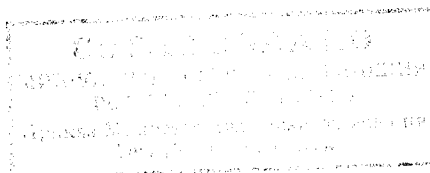
Мадопар® показан для лечения синдрома «беспокойных ног» (включая: идиопатический синдром «беспокойных ног»; синдром «беспокойных ног» у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе.).

Способ применения и дозировка

При приеме капсул препарата Мадопар® следует учитывать, что их необходимо глотать не разжевывая.

Мадопар® таблетки 200 мг/50 мг можно измельчать с целью облегчения проглатывания.

Доза и интервал между приемами должны подбираться для каждого пациента в отдельности, в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста.



3358 - 2016

Болезнь Паркинсона

Препарат Мадопар® следует принимать по возможности за 30 минут до еды либо через час после еды. Нежелательные расстройства желудочно-кишечного тракта, которые могут возникнуть на ранней стадии лечения, можно ослабить посредством одновременного приема жидкости либо пищи (например, печенья), либо посредством медленного увеличения дозы.

Препарат Мадопар® ГСС предназначен для лечения всех стадий болезни Паркинсона независимо от длительности и степени тяжести болезни. Эта лекарственная форма была специально разработана для терапии всех типов моторных флуктуаций, вызванных колебанием уровня препарата в плазме (а именно: феномен застывания и феномен истощения эффекта дозы (или «end-of-dose» феномен)).

Стандартный режим дозирования

Лечение препаратом Мадопар®, как и всеми препаратами леводопы, следует начинать постепенно, дозы подбирают на каждой стадии болезни индивидуально, начиная с низших терапевтических доз. Поэтому нижеследующие указания относительно дозирования следует воспринимать как общие рекомендации.

Начальная терапия

На начальной стадии болезни Паркинсона рекомендуется начинать лечение препаратом Мадопар® таблетки 200 мг/50 мг по 1/4 таблетки 3-4 раза в сутки.

После подтверждения переносимости схемы начального дозирования суточную дозу повышают в зависимости от реакции пациента (например, 4 раза в сутки вместо трех). Если больной находится под непосредственным контролем врача, коррекция дозы может осуществляться каждые 2-3 дня. Оптимальный эффект обычно достигается при суточной дозе в 300-800 мг леводопы + 75-200 мг бенсеразида, принимаемой в три или более приемов. Для достижения оптимального эффекта может потребоваться от 4 до 6 недель. При необходимости дальнейшего увеличения суточной дозы это следует делать с промежутками в 1 месяц.

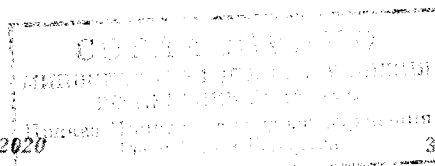
Поддерживающая терапия

Поддерживающая доза составляет около 400-600 мг леводопы. Число приемов (не менее трех) и их распределение в течение дня должно соответствовать индивидуальным потребностям пациента.

Дозирование в особых случаях

Дозировка должна тщательно подбираться для каждого пациента в отдельности. До тех пор пока не будет достигнут полный эффект препарата Мадопар®, пациент может, как и прежде, принимать противопаркинсонические средства, не содержащие леводопу; при проявлении ожидаемого эффекта часто возникает возможность постепенно снижать дозу других противопаркинсонических препаратов. Если у пациента в течение дня отмечают выраженные моторные флуктуации (феномен включения-выключения или «on-off»), рекомендуется либо более частый прием соответственно меньших разовых доз, либо, что предпочтительнее, применение препарата Мадопар® ГСС.

Переход на препарат Мадопар® ГСС должен соответствовать индивидуальным потребностям пациента. Переход может осуществляться как в течение суток, так и постепенно, в течение



более длительного периода времени. Суточные дозы и их распределение в течение дня должны осуществляться в соответствии с фармакокинетическими свойствами препарата Мадопар® ГСС (биодоступность и динамика концентрации в плазме) по сравнению со стандартными формами выпуска препарата Мадопар®.

3358 - 2016

Ввиду фармакокинетических свойств препарата Мадопар® ГСС наступление действия развивается примерно через один час.

Пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, следует предупредить о том, что при переходе со стандартных форм препарата Мадопар® на Мадопар® ГСС их состояние может временно ухудшиться. Пациентам, которые страдают ярко выраженными моторными флуктуациями (феномен включения-выключения), рекомендуется частый прием соответственно меньших разовых доз либо переход на форму препарата Мадопар® замедленного действия (Мадопар® ГСС).

Пациентов необходимо тщательно контролировать на предмет возникновения возможных нежелательных психиатрических симптомов.

Синдром «беспокойных ног»

Препарат следует принимать за 1 час до сна. Для профилактики нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта препарат лучше всего принимать с небольшим количеством жидкости либо выпечки. Перед приемом препарата рекомендуется не употреблять богатую белками пищу. Препарат Мадопар®, как правило, принимается на протяжении длительного времени. Максимальная суточная доза препарата Мадопар® не должна превышать 500 мг.

Стандартный режим дозирования

Дозирование препарата Мадопар® проводится в зависимости от степени тяжести синдрома «беспокойных ног», причем достижение оптимального эффекта осуществляется посредством индивидуального подбора дозы.

Синдром «беспокойных ног» с нарушениями засыпания

Если иное не предусмотрено, лечение симптомов, в частности нарушения засыпания, следует начинать с приема от 62.5 мг до 125 мг стандартной формы выпуска препарата Мадопар® вечером перед отходом ко сну. При дальнейших проявлениях симптомов доза может быть увеличена до 250 мг.

Синдром «беспокойных ног» с нарушениями засыпания и сна

Пациентам, страдающим синдромом «беспокойных ног» с нарушениями засыпания и сна, рекомендуется назначать 1 капсулу препарата Мадопар® ГСС вместе с половинкой (1/2) таблетки препарата Мадопар® 200 мг/50 мг за 1 час до сна. Если не отмечается улучшения состояния на протяжении второй половины ночи – рекомендуется увеличить дозу препарата Мадопар® ГСС до 2 капсул. Таблетка Мадопар® 200 мг/50 мг на обеих сторонах имеет крестообразные риски, что позволяет легко делить таблетку при необходимости.

Синдром «беспокойных ног» с нарушениями засыпания и сна, а также с нарушениями в течение суток



При жалобах в течение дня следует принимать по необходимости 1-2 капсулы 100 мг/25 мг препарата Мадопар®. Следует учитывать, что максимальная суточная доза не должна превышать 500 мг.

3358 - 2016

Отсутствие эффективности проводимой терапии может быть связано с приемами пищи.

Синдром «беспокойных ног» у пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих диализ

Пациенты с уремическими симптомами «беспокойных ног», получающие диализ, должны за 30 минут до начала диализа, при необходимости, принимать 1-2 капсулы 100 мг/25 мг препарата Мадопар®.

Дозирование в особых случаях

Для того чтобы предотвратить обострение симптомов (т. е. раннее появление симптомов «беспокойных ног» в течение дня, усиление степени тяжести и вовлечение других частей тела), суточная доза препарата Мадопар® не должна превышать рекомендованную максимальную дозу.

Самое главное – не превысить максимальную суточную дозу препарата Мадопар® в случае сильно выраженного синдрома «беспокойных ног».

При развитии обострения либо возврате к прежнему патологическому состоянию рекомендуется назначить дополнительную терапию и уменьшить дозу леводопы либо постепенно отменить леводопу и назначить другую терапию.

Пациенты с нарушениями функции почек и печени

Пациентам с умеренными нарушениями функции печени или с нарушением функции почек от легкой до умеренной степени тяжести (клиренс креатинина >30 мл/мин) (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов») корректировать дозу нет необходимости. Мадопар® хорошо переносится пациентами с уремией, находящимися на гемодиализе.

Противопоказания

Гиперчувствительность к леводопе, бенсеразиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав лекарственного средства».

Мадопар® нельзя назначать совместно с неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (МАО). Не противопоказано сочетание с селективными ингибиторами МАО-В, такими как селегилин и разагилин, а также сочетание с селективными ингибиторами МАО-А, такими как моклобемид. Комбинация селективного ингибитора МАО-А и селективного ингибитора МАО-В соответствует неселективному ингибитору МАО и, поэтому, не должна назначаться одновременно с препаратом Мадопар® (см. раздел «Взаимодействие»).

Мадопар® противопоказан при тяжелых декомпенсированных нарушениях функции эндокринных органов, печени, почек (за исключением пациентов с синдромом «беспокойных ног», получающих диализ), заболеваниях сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, психических заболеваниях с психотическим компонентом.

Мадопар® противопоказан пациентам младше 25 лет (формирование костной массы должно быть завершено).

Мадопар® противопоказан пациентам с закрытоугольной глаукомой.



Мадопар® противопоказан беременным женщинам и женщинам детородного возраста, не использующим надежные методы контрацепции. Если женщина при лечении препаратом Мадопар® забеременела, то следует отменить Мадопар®, принимая во внимание раздел «Период беременности и кормления грудью». Как будет проходить прекращение приема препарата, решается отдельно в каждом конкретном случае.

НД РБ

Особые указания и меры предосторожности 3358 - 2016

Общие указания

У пациентов с повышенной чувствительностью к препарату возможно развитие реакций гиперчувствительности.

Дофаминергические препараты и нарушения компульсивного поведения

Пациентов необходимо проинформировать, о возможном развитии поведенческих проявлений расстройства контроля над импульсами, которые включают патологическую зависимость от азартных игр, повышенную сексуальную активность, повышенное либидо, непреодолимое влечение к покупкам или тратам, компульсивное переедание (булимия) при применении агонистов дофамина и/или других дофаминергических лекарственных средств, содержащих леводопу. Во время приема препарата необходимо регулярно контролировать развитие подобных проявлений. Если поведенческие проявления расстройства контроля над импульсами развились, рекомендуется пересмотреть лечение.

Особенно часто эти симптомы развивались при приеме высоких доз препарата Мадопар® и были обратимыми при снижении дозы или отмене лечения.

Достоверная причинно-следственная связь между приемом препарата Мадопар® и развитием компульсивного поведения отсутствует. Однако пациенты и их попечители должны быть предупреждены о возможном развитии нарушений поведения и необходимости постоянно контролировать развитие подобных проявлений. При появлении таких симптомов рекомендуется пересмотреть лечение.

Больным с открытоугольной глаукомой рекомендуется регулярно проводить контроль внутриглазного давления, поскольку теоретически леводопа может повысить внутриглазное давление.

Депрессия может быть клиническим проявлением основного заболевания или может возникать на фоне лечения препаратом Мадопар®.

При необходимости проведения хирургического вмешательства с общей анестезией терапию препаратом Мадопар® необходимо продолжать до операции, за исключением общей анестезии галотаном.

Поскольку у пациентов, которые принимают Мадопар®, во время галотанового наркоза могут возникать колебания артериального давления и аритмия, прием препарата Мадопар® следует отменить за 12-48 часов до оперативного вмешательства. После операции лечение возобновляют, постепенно повышая дозу до предыдущего уровня.

Следует избегать анестезии циклопропаном и галотаном у больных, для которых невозможна отмена препарата Мадопар® (например, при экстренных хирургических вмешательствах).

В ходе лечения нужно контролировать формулу крови и функцию печени. Больным сахарным диабетом необходимо часто контролировать уровень глюкозы в крови и корректировать дозу гипогликемических препаратов. У больных с инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца или аритмией в анамнезе, необходимо регулярно контролировать параметры сердечно-

сосудистой системы (включая ЭКГ). Следует соблюдать осторожность при лечении больных с пептической язвой желудка или остеомалацией в анамнезе. 3358 - 2016

Мадопар® не следует отменять внезапно. Резкая отмена препарата может привести к угрожающему жизни злокачественному нейролептическому синдрому (гиперпирексия, ригидность мышц, возможны психические изменения и повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови). При возникновении таких симптомов больной должен находиться под наблюдением врача, при необходимости должен быть госпитализирован и получать соответствующую симптоматическую терапию. Она может включать повторное назначение препарата Мадопар® после соответствующей оценки состояния больного.

При лечении препаратом Мадопар® может возникнуть сонливость и внезапные эпизоды засыпаний. Эпизоды засыпаний могут возникнуть без предупредительных признаков, а также без осознания их пациентом.

Таким образом, пациенты должны быть проинформированы о риске развития этих состояний. Пациентов нужно предостеречь от управления автомобилем и работы с другими механизмами, если они чувствуют сонливость, либо возникли эпизоды засыпаний. При возникновении сонливости либо эпизодов засыпаний следует снизить дозу или отменить лечение (см. раздел «Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами»).

Возможность лекарственной зависимости или злоупотребления

Синдром дофаминовой дисрегуляции (СДД)

У небольшого числа пациентов отмечалось появление синдрома дофаминовой дисрегуляции (СДД). Это вызывает привыкание, которое приводит к чрезмерному употреблению того или иного дофаминергического препарата. Перед началом лечения пациенты и лица, ухаживающие за ними, должны быть предупреждены о потенциальном риске развития СДД (см. также «Неблагоприятные последствия»).

Особые указания

В период подбора дозы препарата рекомендуется более частый контроль функций печени и почек, а также формулы крови (в последующем – как минимум один раз в год).

У больных с инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца или аритмией в анамнезе необходимо регулярно контролировать параметры сердечно-сосудистой системы (включая ЭКГ). Больные с желудочно-кишечными язвами или остеомалацией в анамнезе должны также находиться под наблюдением врача. Больным с открытоугольной глаукомой рекомендуется регулярно проводить контроль внутриглазного давления.

Больным сахарным диабетом необходимо часто контролировать уровень глюкозы в крови и корректировать дозу гипогликемических препаратов.

Злокачественная меланома

Эпидемиологические исследования показали, что у пациентов с болезнью Паркинсона риск развития меланомы примерно в 2-6 раз выше, чем у населения в целом. Неизвестно, связано ли увеличение риска с самой болезнью или с другими факторами, такими как лечение леводопой. Поэтому пациенты и медицинские работники должны регулярно осматривать кожу на предмет подозрительных изменений, которые могут указывать на меланому. Регулярные осмотры кожи должны проводиться соответствующими специалистами (например, дерматологами).



НД РБ

Взаимодействие с другими лекарственными средствами**Фармакокинетическое взаимодействие**

3358 - 2016

При одновременном приеме стандартной формы выпуска препарата Мадопар® таблеток 200 мг/50 мг и антихолинэргического препарата тригексифенидила уменьшается скорость, но не степень всасывания леводопы. Одновременное применение тригексифенидила и препарата Мадопар® ГСС никак не влияет на фармакокинетику леводопы.

Антациды снижают степень всасывания леводопы на 32% при сочетанном назначении с препаратом Мадопар®.

Сульфат железа снижает C_{max} и AUC леводопы в плазме крови на 30-50%. Изменения фармакокинетики, которые наблюдаются при одновременном приеме сульфата железа, являются клинически значимыми для некоторых, но не для всех пациентов.

Метоклопрамид увеличивает скорость всасывания и C_{max} леводопы.

Домперидон может повышать биодоступность леводопы путем стимуляции опорожнения желудка.

Фармакодинамические взаимодействия***Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)***

Мадопар® нельзя назначать совместно с неселективными необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (МАО).

Если Мадопар® назначают пациентам, получающим необратимые неселективные ингибиторы МАО, то от прекращения приема ингибиторов МАО до начала приема препарата Мадопар® должно пройти не менее 2 недель. В противном случае существует риск возникновения нежелательных последствий, таких как гипертонический криз (см. раздел «Противопоказания»).

Однако селективные ингибиторы МАО-В (такие как селегилин и разагилин) и селективные ингибиторы МАО-А (такие как моклобемид) можно назначать пациентам, получающим Мадопар®. При этом рекомендуется корректировать дозу леводопы в зависимости от необходимого в каждом индивидуальном случае уровня эффективности и переносимости препарата. Объединение ингибиторов МАО-А и МАО-В эквивалентно приему неселективного ингибитора МАО, поэтому подобную комбинацию не следует назначать одновременно с препаратом Мадопар® (см. раздел «Противопоказания»).

Симпатомиметики

Мадопар® не следует назначать одновременно с симпатомиметиками (адреналин, норадреналин, изопротеренол, амфетамин, которые стимулируют симпатическую нервную систему), поскольку Мадопар® может потенцировать их действие. Если одновременный прием все же обязателен, очень важен тщательный контроль состояния сердечно-сосудистой системы и, при необходимости, уменьшение дозы симпатомиметиков.

Гипотензивные препараты, нейролептики, опиоиды

В связи с возможным аддитивным действием препарата Мадопар® при одновременном применении гипотензивных средств, следует регулярно контролировать артериальное давление. Нейролептики, опиоиды и антигипертензивные препараты, которые содержат резерпин, являются антагонистами действия препарата Мадопар®.



Другие лекарственные средства/богатая белками пища

3358 - 2016

Допускается комбинированное применение препарата с другими противопаркинсоническими средствами (антихолинергическими препаратами, амантадином, селегилином, бромкриптином и агонистами дофамина), однако это может усилить не только желательные, но и нежелательные эффекты. Может возникнуть необходимость в снижении дозы препарата Мадопар® или другого препарата. Если для лечения необходимо добавление ингибитора катехол-О-метилтрансферазы, может возникнуть потребность в снижении дозы препарата Мадопар®. Такой опыт получен и при одновременном применении препарата Мадопар® и толкапона. В начале терапии препаратом Мадопар® антихолинергические препараты не следует отменять резко, поскольку леводопа начинает действовать не сразу. При одновременном приеме препарата Мадопар® с богатой белками пищей наблюдается снижение действия препарата.

При одновременном применении антипсихотических лекарственных препаратов со свойствами блокады допаминовых рецепторов, особенно антагонистов D2-рецепторов, эффективность комбинации леводопа-бенсеразид может быть существенно снижена или прекращена. Леводопа может уменьшить антипсихотическое действие данных препаратов. При назначении данных препаратов следует соблюдать осторожность.

Общая анестезия с галотаном

Прием препарата Мадопар® необходимо отменить за 12-48 часов до оперативного вмешательства, иначе могут возникнуть колебания артериального давления и/или аритмия.

При общей анестезии с другими анестезирующими средствами см. раздел «*Особые указания и меры предосторожности*».

Период беременности и кормления грудью**Беременность**

Исследования на животных показали неблагоприятное воздействие на плод, данные контролируемых клинических исследований отсутствуют. Женщинам в период беременности, а также женщинам репродуктивного возраста, которые не используют надежные методы контрацепции, Мадопар® противопоказан вследствие возможного нарушения развития эмбриона и плода.

Если в период лечения наступает беременность, препарат необходимо отменить, принимая во внимание раздел «*Период беременности и кормления грудью*». Как будет проходить прекращение приема препарата, решается отдельно в каждом конкретном случае.

Кормление грудью

Леводопа может угнетать лактацию.

Достоверные данные относительно проникновения бенсеразида в грудное молоко отсутствуют. Кормящие матери, которые принимают Мадопар®, должны прекратить кормление грудью из-за возможного нарушения развития скелета плода.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Больным, у которых при лечении препаратом Мадопар® возникает сонливость и/или внезапные эпизоды засыпаний, следует отказаться от вождения автомобиля или от осуществления других видов деятельности (работа с машинами и механизмами), т. к. они могут подвергаться опасности других лиц. Пациенты должны быть проинформированы о подобном воздействии препарата и должны отказаться от такого рода деятельности (см. раздел «*Особые указания и меры предосторожности*»).



Нежелательные реакции

3358 - 2016

Частота нежелательных реакций определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (об этих реакциях сообщалось добровольно из популяции неопределенного размера; поэтому не всегда можно верно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с препаратом).

Нежелательные реакции, наблюдаемые в клинических испытаниях применения препарата при синдроме беспокойных ног, были менее частыми и менее серьезными, чем при лечении болезни Паркинсона в обычной дозировке.

Клинические исследования**Синдром «беспокойных ног»**

В представленной ниже таблице приведены комбинированные данные двух плацебо-контролируемых перекрестных клинических исследований 85 пациентов.

Нежелательные реакции (таблица 1) перечислены по классам органов системы MedDRA.

Перечислены все нежелательные реакции, которые проявились в группе приема исследуемого препарата более одного раза.

Таблица 1. Нежелательные реакции в исследованиях M43052^a и M43060^b с исследуемым препаратом и плацебо

Нежелательные реакции	Леводопа/ Бенсеразид N=85		Частота
	n	%	
<i>Инфекции и инвазии</i>			
Фебрильная инфекция	4	4.7	часто
Насморк	3	3.5	часто
Бронхит	2	2.3	часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
Головная боль	5	5.8	часто
Обострение синдрома «беспокойных ног»	2	2.3	часто
Головокружение	3	3.5	часто
<i>Исследования</i>			
Изменение ЭКГ*	2	2.3	часто
Повышение артериального давления	2	2.3	часто
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>			
Сухость во рту	3	3.5	часто
Диарея	2	2.3	часто
Тошнота	2	2.3	часто

* Аритмия

Данные пострегистрационного периода

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы 3358 - 2016

Редко отмечались гемолитическая анемия, умеренная и транзиторная лейкопения и тромбоцитопения, а также уменьшение продолжительности протромбинового времени. При лечении препаратом Мадопар® наблюдалось повышение в крови азота мочевины. Поэтому, как и при длительном приеме любых препаратов, содержащих леводопу, у пациентов рекомендуется регулярно контролировать формулу крови, функцию печени и почек.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: анорексия.

Транзиторное и незначительное повышение уровня аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ).

Сообщалось о повышении уровня гамма-глутамилтрансферазы.

Нарушения психики

Пациенты с болезнью Паркинсона могут страдать депрессией. Иногда, особенно у пациентов пожилого возраста и у больных, страдавших ранее данными расстройствами, могут проявиться агитация, тревога, бессонница, галлюцинации, бред, изменения поведения, агрессивность; редко – кошмарные сновидения и временная дезориентация.

При лечении препаратом Мадопар® может возникнуть депрессия с суицидальными мыслями, однако, она может быть обусловлена основным заболеванием.

Нарушения контроля над импульсами, аддиктивные поведенческие расстройства и поведение, такое как обсессивно-компульсивные расстройства (компульсивные расходы или покупки - переедание или булимия), могут возникать при лечении Мадопаром. Также сообщалось о патологической зависимости от азартных игр и росте либидо, включая гиперсексуальность (см. «Особые указания и меры предосторожности»).

Частота неизвестна: синдром дофаминовой дисрегуляции.

Синдром дисрегуляции допамина (СДД) является аддиктивным расстройством, которое наблюдается у некоторых пациентов, проходящих лечение препаратом Мадопар. Пострадавшие пациенты проявляют навязчивое злоупотребление допаминергическими препаратами при использовании более высоких доз, чем требуется для адекватного контроля моторных симптомов болезни Паркинсона. В некоторых случаях это может привести к тяжелой дискинезии (см. также «Особые указания и меры предосторожности»).

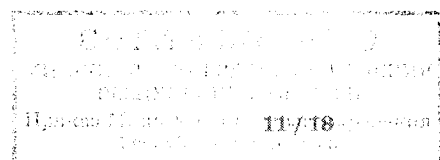
Нарушения со стороны нервной системы

У пациентов, получающих препарат Мадопар®, возможно развитие синдрома «беспокойных ног».

Нечасто: головная боль.

Применение препарата Мадопар® ассоциируется с сонливостью эпизодами внезапных засыпаний и в редких случаях – с выраженной сонливостью днем (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с болезнью Паркинсона на более поздних стадиях лечения или при применении препарата Мадопар® в высоких дозах могут возникнуть дискинезии – произвольные движения (например, подобные хорее или атетозу), которые можно устранить или уменьшить их выраженность путем снижения дозы препарата.



3358 - 2016

При длительном применении могут отмечаться колебания терапевтического ответа (феномен застывания («freezing»)), феномен конца дозы, феномен включения-выключения), которые можно уменьшить или достичь их переносимости путем снижения дозы или назначения более низких доз с уменьшением интервала между приемами препарата. Позже необходимо повысить дозу до начального уровня с целью усиления терапевтического эффекта.

Сообщалось о единичных случаях потери либо изменение вкуса.

У пациентов с синдромом «беспокойных ног»

Наиболее частой нежелательной реакцией длительной дофаминергической терапии является ухудшение (в отношении временного сдвига проявлений симптомов с вечера и ночи на ранние послеобеденные часы и вечернее время) перед приемом следующей дозы на ночь.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

В отдельных случаях могут отмечаться сердечно-сосудистые нарушения (аритмия, ортостатическая гипотензия). Расстройства кровообращения вследствие ортостатической гипотензии можно устранить путем снижения дозы препарата Мадопар®.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, сухость во рту.

Такие побочные действия, которые могут возникнуть на начальной стадии лечения, можно значительно уменьшить, если принимать Мадопар® во время еды или с достаточным количеством пищи или жидкости, а также если медленно повышать дозу.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

В отдельных случаях могут возникнуть аллергические реакции со стороны кожи, такие как зуд и сыпь.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Может возникнуть легкое изменение цвета мочи. Чаще всего цвет мочи может окраситься в красный, который темнеет при продолжительном отстаивании мочи.

Влияние на результаты лабораторных анализов

Может возникнуть временное повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) и щелочной фосфатазы. Также сообщалось о повышении уровня гамма-глутамил-трансферазы. При лечении препаратом Мадопар® наблюдается повышение в крови уровня азота мочевины. Могут также происходить изменения окраски или окрашивание других жидкостей или тканей организма, включая слюну, язык, зубы или слизистую оболочку полости рта.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщений о нежелательных реакциях.

Передозировка

Симптомы



Симптомы передозировки препаратом Мадопар® подобны побочным реакциям при приеме препарата Мадопар® в терапевтических дозах, которые описаны в разделе «Нежелательные реакции», но они могут быть более выраженными.

3358 - 2016

При передозировке в первую очередь проявляются следующие симптомы:

Со стороны центральной нервной системы: агитация, тревога, бессонница, состояние замешательства, двигательная гиперактивность, иногда – сонливость.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота (иногда многократная) и диарея.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: преимущественно синусовая тахикардия и колебания уровня артериального давления (артериальная гипер- и гипотензия). В редких случаях и чаще всего у лиц пожилого возраста сообщалось об аритмиях, причиной которых могли также являться существующие сердечно-сосудистые заболевания.

Также проявляются патологические произвольные движения (см. подраздел «Данные пострегистрационного периода» в разделе «Нежелательные реакции»).

При приеме капсул с модифицированным высвобождением (Мадопар® ГСС) симптомы передозировки могут наступать позднее из-за замедленного всасывания активных веществ в желудке.

Лечение

Необходимо контролировать жизненно важные функции пациента и, в случае необходимости, в соответствии с клиническим состоянием пациента предпринимать поддерживающие мероприятия.

При передозировке препарата в высоких дозах и при прогнозируемых нежелательных последствиях в течение часа показано применение активированного угля в дозе 1 г/кг массы тела. При передозировке очень высокими дозами, потенциально угрожающими жизни, в отдельных случаях может быть целесообразным промывание желудка, если это возможно в течение часа после приема. В этих случаях, чтобы получить указания, следует обратиться в токсикологическое или приемное отделение больницы. После промывания желудка необходимо назначить активированный уголь в дозе 1 г/кг массы тела.

При применении капсул с модифицированным высвобождением активных веществ (Мадопар® ГСС) и при приеме препарата в большом количестве с потенциально тяжелым течением симптомов передозировки может быть целесообразным повторное применение активированного угля. Поскольку по этому вопросу отсутствуют клинические исследования, действия должны быть согласованы с врачом-токсикологом.

При возникновении агитации показано симптоматическое лечение, например, бензодиазепинами.

При необходимости проводится симптоматическое лечение гипертензии (антигипертензивные средства) и гипотонии (инфузионная терапия и катехоламины). В зависимости от результатов мониторинга и гемодинамического состояния может быть назначена антиаритмическая терапия пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или пациентам пожилого возраста.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дофамин, недостаток образования которого в базальных ганглиях отмечают у больных с болезнью Паркинсона, является нейромедиатором головного мозга. Леводопа (левовращающий изомер ДОПА), или Л-ДОПА (3,4-дигидрофенилаланин), является промежуточным продук-

3358 - 2016

том синтеза дофамина. Леводопа (предшественник дофамина), в качестве пролекарства применяется для повышения уровня дофамина в организме благодаря свойству хорошо проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), в отличие от дофамина. После того как леводопа проникнет в центральную нервную систему, она превращается в дофамин с помощью декарбоксилазы ароматических аминокислот.

Дофаминергическая система играет важную роль в патогенезе синдрома «беспокойных ног». Соответственно, эффективность замещения леводопы была продемонстрирована и у пациентов с синдромом «беспокойных ног».

После приема внутрь леводопа быстро декарболизуется как в церебральных, так и в экстрацеребральных тканях с образованием дофамина. По этой причине большая часть примененной леводопы не достигает базальных ганглиев, а периферический дофамин часто вызывает побочные действия. Именно поэтому необходимо блокирование экстрацеребрального декарбосилирования леводопы. Это достигается путем одновременного применения леводопы и бенсеразида – ингибитора периферической декарбоксилазы.

Мадопар® является комбинацией этих двух веществ в соотношении 4:1 (которое было установлено в клинических испытаниях и терапевтическом использовании) и поэтому имеет, при значительно лучшей переносимости, такую же эффективность, как леводопа в более высоких дозах.

Таким образом, комбинированное применение леводопы и бенсеразида компенсирует нехватку дофамина в головном мозге.

Фармакокинетика

Всасывание

Стандартные лекарственные формы

Леводопа и бенсеразид всасываются большей частью (66-74%) в верхних отделах тонкой кишки. Всасывание в верхних отделах тонкой кишки происходит равномерно и независимо от места всасывания. Пик концентрации леводопы в плазме крови достигается приблизительно через 1 час после приема препарата.

Абсолютная биодоступность леводопы после приема препарата составляет 98% (диапазон 74-112%).

Мадопар® капсулы 100 мг/25 мг и Мадопар® таблетки 200 мг/50 мг биоэквивалентны при приеме в одинаковой молярной дозе.

Максимальная концентрация леводопы в плазме крови и степень абсорбции (AUC) возрастают пропорционально дозе (в диапазоне доз леводопы 50-200 мг).

Прием пищи уменьшает скорость и степень всасывания леводопы. При назначении препарата Мадопар® после еды максимальная концентрация леводопы в плазме крови уменьшается на 30% и достигается позднее. Прием пищи уменьшает степень резорбции леводопы на 15%. Замедление опорожнения желудка также уменьшает резорбцию.

Лекарственная форма с модифицированным высвобождением активного вещества

Фармакокинетика препарата Мадопар® ГСС отличается от фармакокинетики стандартных форм выпуска препарата Мадопар® (таблетки, капсулы). Активные ингредиенты медленно высвобождаются в желудке. Максимальная концентрация в плазме составляет 20-30% от таковой после приема капсул Мадопар® и таблеток Мадопар®, и достигается через 3 часа после приема.



Динамика концентрации в плазме характеризуется более продолжительным периодом полувыведения (отрезок времени, в течение которого концентрация в плазме превышает или равна половине максимальной), чем у капсул Мадопар® и таблеток Мадопар®, что свидетельствует о непрерывном модифицируемом высвобождении. Биодоступность препарата Мадопар® ГСС составляет приблизительно 50%-70% от биодоступности капсул Мадопар® и таблеток Мадопар® и не зависит от приема пищи. Прием пищи не влияет и на максимальную концентрацию леводопы, которая при данном условии достигается через 5 часов после приема препарата Мадопар® ГСС.

3358 - 2016

Распределение

Леводопа проходит через ГЭБ (гематоэнцефалический барьер) путем насыщаемого транспортного механизма и не связывается с белками плазмы крови. Объем распределения составляет 57 л. AUC леводопы в спинномозговой жидкости (СМЖ) составляет 12% от такового в плазме крови.

При приеме в терапевтических дозах бенсеразид не проникает через ГЭБ. Он сосредотачивается в почках, легких, тонкой кишке и печени.

Метаболизм

Леводопа метаболизируется двумя основными путями (декарбоксилирование и О-метилирование) и двумя второстепенными путями (трансаминирование и окисление). Декарбоксилаза ароматических аминокислот превращает леводопу в дофамин. Основными конечными продуктами этого пути обмена являются гомованилиновая и дигидроксифенилуксусная кислоты. Катехол-О-метилтрансфераза метилирует леводопу до образования 3-О-метилдопы. Время полувыведения этого основного метаболита из плазмы крови составляет 15-17 часов, и у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона и получающих Мадопар® в терапевтических дозах, происходит его накопление.

Уменьшение периферического декарбоксилирования леводопы при одновременном назначении с бенсеразидом приводит к более высокой концентрации леводопы в плазме крови и 3-О-метилдопы и более низкой концентрации катехоламинов (допамина и норадреналина) и фенолкарбоксильных кислот (гомованилиновой, дигидрофенилуксусной кислоты).

В слизистой оболочке кишечника и печени бенсеразид гидроксилуется с образованием 3-гидрокси-бензилгидразина. Этот метаболит является мощным ингибитором декарбоксилазы ароматических аминокислот.

Выведение

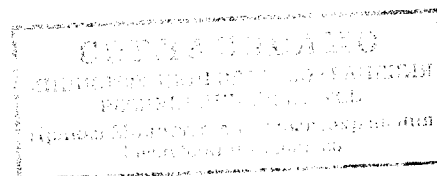
При периферическом ингибировании декарбоксилазы время полувыведения леводопы составляет 1.5 часа. У лиц пожилого возраста (65-78 лет) с болезнью Паркинсона время полувыведения приблизительно на 25% дольше.

Клиренс леводопы из плазмы крови составляет около 430 мл/мин.

Бенсеразид почти полностью элиминируется путем метаболизма. Метаболиты выводятся главным образом с мочой (64%) и в меньшей степени – с калом (24%).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек



Леводопа и бенсеразид хорошо метаболизируются и <10% леводопы выводится с мочой в неизменном виде. Для пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной тяжести коррекция дозы не требуется. 3358 - 2016
 Нет данных о фармакокинетике леводопы у пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушениями функции печени

Леводопа в основном метаболизируется декарбоксилазой ароматических аминокислот, которая присутствует в печени, желудочно-кишечном тракте, почках и сердце в больших количествах.

Нет данных о фармакокинетике леводопы у пациентов с нарушениями функции печени.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (65-78 лет) с болезнью Паркинсона период полувыведения и AUC леводопы увеличивается на 25% больше, чем у более молодых пациентов (34-64 лет), что не является клинически значимым изменением, рекомендации об изменении режима дозирования отсутствуют.

Данные доклинических исследований

Хроническая токсичность

Общие токсикологические исследования у крыс показали возможность нарушения роста костей. Длительное пероральное введение крысам бенсеразида + леводопы приводит к снижению веса в зависимости от дозы и времени, а также к выраженным скелетным изменениям, которые начинаются с эпифизарных суставов. В местах с уже закрытыми эпифизарными суставами костные изменения отсутствуют.

Мутагенный и опухолевый потенциал

Мадопар и его компоненты (леводопа и бенсеразид) не показали свою мутагенность в тесте Эймса.

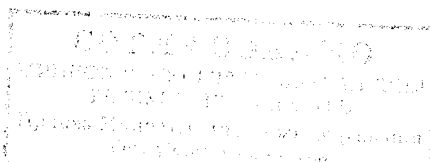
Исследования канцерогенности Мадопара не проводились.

В отношении леводопы имеются данные о мутагенном эффекте, который, в основном, является результатом цитогенетических исследований. Актуальность этих выводов не была уточнена в связи с недостаточно документированными исследованиями.

Бенсеразид не был протестирован на мутагенные эффекты в достаточной степени. Тест на мутацию генов бактерий был отрицательным, бенсеразид не вызывал восстановления ДНК в клетках млекопитающих.

Леводопа и бенсеразид демонстрируют слабый генотоксический потенциал при исследованиях *in vitro* на культурах бактерий и клеток млекопитающих. Признаков генотоксического потенциала в условиях клинического применения не отмечено. Долгосрочных исследований опухолевого потенциала леводопы или бенсеразида не проводилось. В отдельных случаях сообщалось о рецидивах меланомы при терапии леводопой. Однако причинно-следственная связь между терапией леводопой и обострением меланомы не была доказана ни экспериментально, ни эпидемиологически.

Репродуктивная токсичность



Репродуктивную токсичность данной комбинация не исследовали. Исследования возможного воздействия на фертильность, развитие плода, рождение и послеродовое развитие отсутствуют.

ИДРВ
3358 - 2016

Использование доз, токсичных для материнских особей, увеличивало количество внутриутробных смертей плодов (у кроликов) и/или приводило к уменьшению массы плода (крысы).

Леводопа

У кроликов эмбриотоксичный эффект наблюдался при дозе (токсичной с точки зрения материнского здоровья) 75 мг/кг в сутки; выше этой дозы наблюдались пороки развития сердечно-сосудистой системы, а выше дозы 125 мг/кг в сутки – аномалии ребер.

Бенсеразид

При приеме во время беременности у крыс наблюдались изменения в скелете.

Тератогенность

Исследования тератогенности не выявили тератогенного эффекта или нарушения роста костей у мышей (400 мг/кг), крыс (600 мг/кг, 250 мг/кг) и кроликов (120 мг/кг, 150 мг/кг).

Других релевантных данных из исследований на животных нет.

Прочие указания

Влияние на методы диагностики

Леводопа может повлиять на результаты лабораторных анализов катехоламинов, креатинина, мочевой кислоты и глюкозы. Тест на кетоновые тела в моче может дать ложноположительный результат. Ложноотрицательный результат может быть получен при тестировании на глюкозурию глюкозооксидазным методом. Тест Кумбса может показать ложный положительный результат.

Упаковка

По 100 капсул, таблеток или капсул ГСС во флаконы коричневого стекла с завинчивающейся крышкой, с внутренней стороны которой имеется емкость с силикагелем. Крышка соединена с перфорированной пластмассовой полосой (контроль первого вскрытия). На поверхности крышки имеется маркировка р. Свободное пространство во флаконе заполнено ватой или другим уплотняющим материалом. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на вторичную упаковку наносится защитная голографическая наклейка.

Срок годности

Мадопар® капсулы 100 мг/25 мг и Мадопар® ГСС капсулы с модифицированным высвобождением 100 мг/25 мг – 3 года.

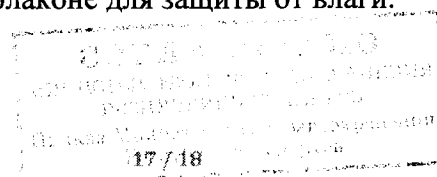
Мадопар® таблетки 200 мг/50 мг – 4 года.

Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Мадопар® таблетки 200 мг/50 мг

Хранить при температуре не выше 25 °С в плотно закрытом флаконе для защиты от влаги.



Мадопар® капсулы 100 мг/25 мг 3358 - 2016

Мадопар® ГСС капсулы с модифицированным высвобождением 100 мг/25 мг

Хранить при температуре не выше 30 °С в плотно закрытом флаконе для защиты от влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Информация о производителе/заявителе

Владелец регистрационного удостоверения: Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель: Делфарм Милано С.Р.Л., Италия
Delpharm Milano S.R.L., Via Carnevale, 1, 20090 Segrate (MI), Italy

В случае поставок и реализации на территории Республики Беларусь претензии потребителей направлять на адрес ИООО «Рош Продактс Лимитед»:
220030, г. Минск, ул. Свердлова, 2, 1-й этаж, помещение 20
Тел. +375 17 256 23 08; факс +375 17 256 23 06.
Email: belarus.safety@roche.com