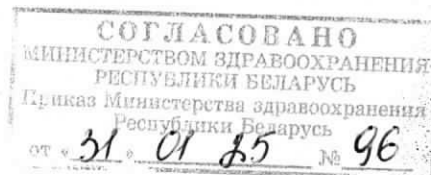


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Мадопар®, 100 мг/25 мг, капсулы

Мадопар®, 200 мг/50 мг, таблетки

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

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ****2.1. Общее описание**

Мадопар представляет собой комбинацию леводопы и бенсеразида в соотношении 4:1, которая компенсирует нехватку дофамина в головном мозге. Леводopa (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 леводopa проникнет в центральную нервную систему, она превращается в дофамин с помощью декарбоксилазы ароматических аминокислот.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующие вещества: леводopa + бенсеразид.

Мадопар, 200 мг/50 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 200 мг леводопы, 50 мг бенсеразида (в виде бенсеразида гидрохлорида 57 мг).

Мадопар, 100 мг/25 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 100 мг леводопы, 25 мг бенсеразида (в виде бенсеразида гидрохлорида 28.5 мг).

Мадопар ГСС, 100 мг/25 мг, капсулы с модифицированным высвобождением (ГСС - гидродинамически сбалансированная система)

Каждая капсула с модифицированным высвобождением содержит 100 мг леводопы, 25 мг бенсеразида (в виде бенсеразида гидрохлорида 28.5 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Цилиндрические, двояковыпуклые таблетки, бледно-красного цвета с небольшими вкраплениями, на одной стороне таблетки крестообразная риска, гравировка «ROCHE» и шестиугольник, на другой стороне таблетки – крестообразная риска.

Капсулы

Твердые капсулы №2, корпус – розовато-телесного цвета, непрозрачный; крышечка - светло-

голубого цвета, непрозрачная; на капсуле имеется четкая надпись «ROCHE» черного цвета. Содержимое капсул – мелкий гранулированный порошок светло-бежевого цвета.

Капсулы с модифицированным высвобождением

Твердые капсулы №1, корпус светло-голубого цвета, непрозрачный; крышечка - темно-зеленого цвета, непрозрачная; на капсуле имеется четкая надпись «ROCHE» красного цвета. Содержимое капсул – мелкий гранулированный порошок, иногда скомковавшийся, почти белого или слегка желтоватого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Болезнь Паркинсона

Препарат Мадопар показан к применению у взрослых пациентов для лечения болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма за исключением паркинсонизма медикаментозного происхождения.

Синдром беспокойных ног (СБН)

Препарат Мадопар показан к применению у взрослых пациентов для лечения СБН (включая идиопатический СБН, СБН у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе).

4.2. Режим дозирования и способ применения

При приеме капсул препарата Мадопар (100 мг/25 мг и ГСС) следует учитывать, что их необходимо проглатывать целиком, не разжевывая. Капсулы Мадопар ГСС 100 мг/25 мг нельзя открывать перед употреблением, иначе эффект модифицированного высвобождения активного вещества теряется. Препарат Мадопар в лекарственной форме 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 возраста.

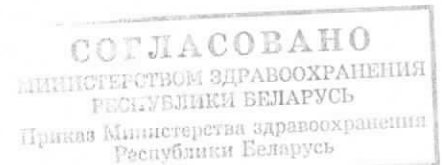
Режим дозирования

Болезнь Паркинсона

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 пациент 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 следует выдерживать интервал 1 месяц.

Поддерживающая терапия

Средняя поддерживающая доза составляет половину (1/2) таблетки или 1 капсулу. Частота 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.

Пациентов с болезнью Паркинсона следует проинформировать о возможном временном ухудшении состояния. Если у пациента в течение дня отмечается выраженные моторные флуктуации (феномен включения-выключения или «on-off»), рекомендуется либо более частый прием меньших разовых доз, либо – замена на препарат Мадопар ГСС.

Ввиду фармакокинетических свойств действие препарата Мадопар ГСС наступает примерно через три часа после приема. При необходимости более быстрого достижения эффективных концентраций в плазме крови можно принимать препарат Мадопар ГСС вместе с препаратом Мадопар в форме капсул и таблеток. Этот подход может быть наиболее эффективен в отношении первой утренней дозы, которая должна быть несколько выше, чем последующие дневные дозы.

Индивидуальную коррекцию дозы препарата Мадопар ГСС следует проводить медленно и с осторожностью, с интервалом между изменениями дозы не менее двух-трех дней.

Установлено, что у пациентов с неподвижностью в ночное время предпочтительно постепенно увеличивать последнюю вечернюю дозу до 250 мг препарата Мадопар ГСС перед сном.

8094 - 2016

При избыточном ответе на терапию (развитии дискинезии) следует увеличить время между приемами, а не уменьшать отдельные дозы.

При недостаточном ответе на препарат Мадопар ГСС следует возобновить лечение стандартными формами препарата Мадопар.



СБН

Стандартный режим дозирования

Дозирование препарата Мадопар проводится в зависимости от степени тяжести СБН, достижение оптимального эффекта осуществляется посредством индивидуального подбора дозы.

СБН с нарушениями засыпания

Если иное не предусмотрено, лечение симптомов, в частности нарушения засыпания, следует начинать с приема от 62.5 мг до 125 мг препарата Мадопар в форме таблеток вечером перед сном. При дальнейших проявлениях симптомов доза может быть увеличена до 125 мг 2 раза в сутки.

СБН с нарушениями засыпания и сна

Пациентам, страдающим СБН с нарушениями засыпания и сна, рекомендуется назначать 1 капсулу препарата Мадопар ГСС вместе с половиной (1/2) таблетки препарата Мадопар за 1 час до сна. Если не отмечается улучшение состояния на протяжении второй половины ночи, рекомендуется увеличить дозу препарата Мадопар ГСС до 2 капсул.

СБН с нарушениями засыпания и сна, а также с нарушениями в течение суток

При жалобах в течение дня следует при необходимости дополнительно принимать половину (1/2) таблетки или 1 капсулу препарата Мадопар. Следует учитывать, что максимальная суточная доза не должна превышать 500 мг.

Отсутствие эффективности проводимой терапии может быть связано с приемами пищи.

СБН у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе

Пациенты с уремическими симптомами СБН, находящиеся на диализе, должны за 30 минут до начала диализа, при необходимости, принимать 1 капсулу или половину (1/2) таблетки препарата Мадопар.

Дозирование в особых случаях

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

Не следует превышать максимальную суточную дозу препарата Мадопар в случае сильно выраженного СБН.

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

Продолжительность лечения

Препарат Мадопар, как правило, принимается на протяжении длительного времени.

Максимальная суточная доза препарата Мадопар не должна превышать 500 мг.

Особые группы пациентов

Болезнь Паркинсона

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести (клиренс креатинина >30 мл/мин) коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность препарата Мадопар у пациентов с нарушением функции печени не изучались (см. разделы 4.3 и 5.2).

СБН

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести (клиренс креатинина >30 мл/мин) коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность препарата Мадопар у пациентов с нарушением функции печени не изучались (см. разделы 4.3 и 5.2). Препарат Мадопар хорошо переносится пациентами с уремией, находящимися на гемодиализе.

Дети

Применение препарата Мадопар противопоказано пациентам моложе 25 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Болезнь Паркинсона

Препарат Мадопар в форме таблеток и капсул следует принимать по возможности за 30 минут до еды или через час после еды. Это позволит избежать конкурентного действия белков пищи на усвоение леводопы (см. раздел 4.5) и ускорит начало действия препарата. Желудочно-кишечные нарушения, которые могут возникнуть на ранней стадии лечения, можно ослабить посредством одновременного приема жидкости либо пищи с низким содержанием белков (например, печенья), либо посредством медленного увеличения дозы. Согласно результатам исследования биодоступности, уровни экспозиции леводопы после приема внутрь капсул ГСС вместе с пищей или натощак одинаковы, поэтому можно сделать вывод, что препарат Мадопар с модифицированным высвобождением действующих веществ (Мадопар ГСС) можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел 5.2).



Препарат Мадопар ГСС показан 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)). Препарат также способствует более выраженному уменьшению симптомов ночью.

СБН

Препарат следует принимать за 1 час до сна. Для профилактики желудочно-кишечных нарушений препарат лучше всего принимать с небольшим количеством низкобелковой пищи. Перед приемом препарата рекомендуется не употреблять богатую белками пищу.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к леводопе, бенсеразиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Одновременное применение с неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) или при сочетании ингибиторов МАО-А и МАО-В из-за возможного риска развития гипертонического криза (см. раздел 4.5).

Тяжелые декомпенсированные нарушения функции эндокринных органов, печени, почек (за исключением пациентов с СБН, находящихся на диализе), заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, психические заболевания с психотическим компонентом.

Возраст до 25 лет (формирование костной массы должно быть завершено).

Закротоугольная глаукома (см. раздел 4.4).

Беременность и детородный возраст у женщин, не применяющих надежные методы контрацепции (см. разделы 4.4, 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушения со стороны иммунной системы

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

Психические нарушения

Препарат Мадопар следует отменять постепенно. Резкая отмена препарата может привести к жизнеугрожающему злокачественному нейрорептическому синдрому (гиперпирексия, ригидность мышц, возможны психические изменения и повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови). При возникновении таких симптомов пациент должен находиться под наблюдением врача, при необходимости госпитализирован и получать соответствующую симптоматическую терапию, которая может включать повторное назначение препарата Мадопар после соответствующей оценки состояния пациента.

Пациентов следует тщательно наблюдать на предмет возможного появления нежелательных психических симптомов.

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

При лечении леводопой может возникнуть сонливость и внезапные эпизоды засыпаний. Эпизоды засыпаний могут возникнуть без предупредительных признаков. Пациенты должны быть проинформированы о риске развития вышеуказанных состояний. Пациентов нужно предостеречь от управления транспортными средствами и работы с механизмами, если они чувствуют сонливость, либо возникли эпизоды засыпаний. При возникновении сонливости либо эпизодов засыпаний следует снизить дозу или отменить лечение (см. раздел 4.7).

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. 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 лица, ухаживающие за ними, должны быть предупреждены о возможном развитии нарушений поведения и необходимости постоянно контролировать развитие подобных проявлений.

Если поведенческие проявления расстройства контроля над импульсами развились, рекомендуется пересмотреть схему лечения.

Нарушения со стороны органа зрения

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

Лекарственное взаимодействие

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 пациентов, для которых невозможна отмена препарата Мадопар (например, при экстренных хирургических вмешательствах).

Лекарственная зависимость и злоупотребление лекарственными препаратами

Синдром дофаминовой дисрегуляции (СДД)

У небольшого числа пациентов отмечалось появление СДД – аддитивном расстройстве, приводящем к чрезмерному употреблению препарата Мадопар или другого дофаминергического препарата. Перед началом лечения пациенты и лица, ухаживающие за ними, должны быть предупреждены о потенциальном риске развития СДД (см. раздел 4.8).

Лабораторные и инструментальные данные

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

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

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 ложноположительный результат.

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 заболеванием или с лечением 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).

Натрий

Данный препарат в форме таблеток 200 мг/50 мг содержит менее 1 ммоль (или 23 мг) натрия на дозу препарата, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды

взаимодействия

Фармакокинетические взаимодействия

При одновременном приеме стандартной формы выпуска препарата Мадопар, таблетки 200 мг/50 мг, и антихолинергического 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 повышения активности всасывания в кишечнике.

Фармакодинамические взаимодействия

Ингибиторы МАО

Препарат Мадопар нельзя назначать совместно с неселективными необратимыми ингибиторами 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 гипертонического криза (см. раздел 4.3).

Однако селективные ингибиторы МАО-В (такие как селегилин и разагилин) и селективные ингибиторы МАО-А (такие как моклобемид) можно назначать пациентам, получающим препарат 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 4.3).

Другие противопаркинсонические средства

Применение препарата Мадопар в комбинации с антихолинергическими средствами, амантадином, селегилином, бромокриптином и дофаминергическими средствами возможно, однако может привести к усилению не только желательных, но и нежелательных эффектов. Может потребоваться уменьшение дозы препарата Мадопар или другого препарата. При одновременном применении препарата Мадопар с ингибитором катехол-о-метилтрансферазы

(КОМТ) может возникнуть необходимость в уменьшении дозы препарата Мадопар.

Подобные наблюдения имеются только относительно толкапона. Если лечение препаратом Мадопар уже начали, антихолинергические препараты не следует отменять резко, поскольку леводопа начинает действовать не сразу.

Общая анестезия с галотаном

Прием препарата Мадопар необходимо отменить за 12-48 часов до оперативного вмешательства, поскольку у пациентов, принимающих препарат Мадопар, могут возникнуть колебания артериального давления и/или аритмия во время галотанового наркоза.

Сведения о лекарственных взаимодействиях при общей анестезии с применением других средств для анестезии приведены в разделе 4.4.

Влияние препарата Мадопар на другие лекарственные препараты

Симпатомиметики

Препарат Мадопар не следует назначать одновременно с симпатомиметиками (адреналин, норадреналин, изопротеренол, амфетамин), поскольку Мадопар может потенцировать их действие. Если одновременный прием неизбежен, следует тщательно контролировать состояние сердечно-сосудистой системы и, при необходимости, уменьшить дозу симпатомиметиков.

Антигипертензивные средства

В связи с возможностью суммирующего действия препарата Мадопар при одновременном применении с антигипертензивными средствами рекомендуется регулярно контролировать артериальное давление.

Антипсихотические средства, блокирующие дофаминовые рецепторы

Леводопа может снижать действие антипсихотических средств. Назначать препараты данной группы одновременно с препаратом Мадопар необходимо с осторожностью.

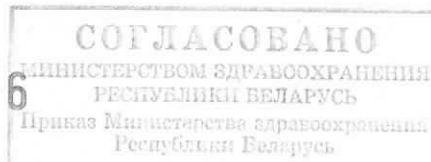
Влияние других лекарственных средств на препарат Мадопар

Антигипертензивные препараты, нейролептики, опиоиды

Нейролептики, опиоиды и антигипертензивные препараты, которые содержат резерпин, являются антагонистами действия препарата Мадопар.

Антипсихотические средства, блокирующие дофаминовые рецепторы

Антипсихотические средства, блокирующие дофаминовые рецепторы, особенно антагонисты D2-рецепторов, при одновременном применении могут ослаблять или усиливать действие комбинации леводопы и бенсеразида в отношении снижения выраженности симптомов болезни Паркинсона. В связи с этим необходим тщательный мониторинг состояния пациентов. Назначать препараты данной группы одновременно с препаратом Мадопар необходимо с осторожностью.



Взаимодействие с пищей

Прием препарата Мадопар одновременно с богатой белками пищей может привести к ослаблению действия препарата. Это не касается лекарственной формы с модифицированным высвобождением (ГСС), действие которой под влиянием пищи может быть всего лишь отсроченным (см. раздел 5.2).

Леводопа представляет собой большую нейтральную аминокислоту (БНАК) и конкурирует с БНАК, содержащимися в пище, за транспортирование через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и гематоэнцефалический барьер.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом перед началом лечения необходимо выполнить тест на беременность с целью исключения беременности, а в период применения препарата Мадопар следует использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Исследования у животных показали неблагоприятное воздействие на плод. Контролируемые клинические исследования у беременных женщин не проводились. Препарат Мадопар противопоказан женщинам в период беременности и женщинам детородного возраста, не применяющим надежные методы контрацепции (см. раздел 4.3).

При наступлении беременности во время лечения препаратом Мадопар, препарат следует отменить.

Лактация

Безопасность применения препарата Мадопар в период лактации не установлена. Леводопа проникает в грудное молоко человека.

Неизвестно, проникает ли бенсеразид в грудное молоко. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене/прерывании терапии препаратом Мадопар вследствие возможного нарушения развития скелета плода.

Фертильность

Исследования фертильности у животных не проводились (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Мадопар оказывает выраженное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам, у которых при лечении препаратом Мадопар возникает сонливость и/или внезапные эпизоды засыпаний, следует отказаться от управления транспортными средствами или от работы с механизмами, т.к. они могут

подвергать опасности себя и других лиц. Пациенты должны быть проинформированы о подобном воздействии препарата.



4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций (НР) 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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

НР, наблюдаемые в клинических исследованиях приема препарата при СБН, были менее частыми и менее серьезными, чем при лечении болезни Паркинсона в обычной дозировке.

СБН

В таблице 1 приведены объединенные данные двух плацебо-контролируемых перекрестных клинических исследований 85 пациентов. Следующие НР (таблица 1) с частотой появления в группе приема более одного раза перечислены по системно-органным классам MedDRA.

Таблица 1. Резюме НР, наблюдавшихся у пациентов с СБН при терапии леводопой/бенсеразидом по данным исследований M43052 и M43060

Системно-органный класс (СОК) и НР (предпочтительный термин MedDRA)	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 СБН	2	2.3	часто
Головокружение	3	3.5	часто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>			
Сухость во рту	3	3.5	часто
Диарея	2	2.3	часто
Тошнота	2	2.3	часто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			

Изменения со стороны ЭКГ*	2	2.3	часто
Повышение артериального давления	2	2.3	часто

* Аритмия

Пострегистрационное применение

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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, функции печени и почек.

Нарушения метаболизма и питания

Отмечали случаи анорексии.

Были зарегистрированы случаи повышения активности трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)) и щелочной фосфатазы (ЩФ), как правило, легкого и транзиторного.

Сообщалось о повышении активности гамма-глутамилтрансферазы.

Психические нарушения

У пациентов с болезнью Паркинсона возможно развитие депрессии, в особенности у пациентов пожилого возраста или пациентов с указанными симптомами в анамнезе. Могут отмечаться ажитация, тревога, бессонница, галлюцинации, бред, изменения поведения, агрессивность; а также 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 обсессивно-компульсивные расстройства (компульсивные расходы или покупки, компульсивное переедание и булимия) могут возникать при лечении препаратом Мадопар. Также сообщалось о патологической зависимости от азартных игр и росте либидо, включая гиперсексуальность (см. раздел 4.4).

СДД - частота неизвестна.

СДД является аддиктивным расстройством, которое наблюдается у некоторых пациентов, проходящих лечение препаратом Мадопар. Пациенты с СДД проявляют навязчивое злоупотребление дофаминергическими 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. раздел 4.4).

Нарушения со стороны нервной системы

У пациентов, получающих препарат Мадопар, возможно обострение СБН.

Зарегистрированы случаи возникновения головной боли.

Прием препарата Мадопар ассоциируется с сонливостью, эпизодами внезапных засыпаний и в очень редких случаях – с выраженной сонливостью днем и эпизодами внезапного засыпания (см. раздел 4.4).

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

При длительном приеме могут отмечаться колебания терапевтического ответа (феномен застывания («freezing»), феномен конца дозы, феномен включения-выключения), которые можно уменьшить или облегчить 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 изменения вкуса.

Пациенты с СБН

Наиболее частой НР длительной дофаминергической терапии является ухудшение состояния пациента (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.

Желудочно-кишечные нарушения

Отмечали случаи снижения аппетита, тошноты, рвоты, диареи, сухости во рту.

Такие НР, которые могут возникнуть на начальной стадии лечения, можно контролировать, если принимать Мадопар во время еды (во всех случаях – с низкобелковой пищей или жидкостью), или путем постепенного увеличения дозы.

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.

Лабораторные и инструментальные данные

Возможно временное повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) и ЩФ.

Также сообщалось о повышении уровня гамма-глутамилтрансферазы. 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

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29

e-mail: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки препаратом Мадопар подобны НР при приеме препарата Мадопар в терапевтических дозах, которые описаны в разделе 4.8, но они могут быть более выраженными.

При передозировке в первую очередь проявляются следующие симптомы:

Нарушения со стороны нервной системы: ажитация, тревога, бессонница, спутанность сознания, бессонница и двигательная гиперактивность, сонливость.

Нарушения со стороны сердца и сосудов: 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 быть существующие сердечно-сосудистые заболевания.

Желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота (иногда многократная) и диарея.

Также проявляются патологические произвольные движения (см. раздел 4.8).

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 НР в течение часа показан прием 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 следует обратиться в токсикологическое или приемное отделение больницы.

После промывания желудка необходимо назначить активированный уголь в дозе 1 г/кг массы тела.

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

При возникновении ажитации показано симптоматическое лечение, например, бензодиазепинами.

При необходимости проводится симптоматическое лечение гипертензии (антигипертензивные средства) и гипотензии (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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противопаркинсонические средства; леводопа и ингибиторы декарбоксилазы.

Код АТХ: N04BA02

Механизм действия

Дофамин, недостаток образования которого в базальных ганглиях отмечают у пациентов с болезнью Паркинсона, является нейромедиатором головного мозга. Леводопа или L-ДОПА (3,4-дигидрокси-L-фенилаланин), является промежуточным продуктом синтеза дофамина.

Леводопа (предшественник дофамина) в качестве пролекарства применяется для повышения уровня дофамина в организме благодаря свойству хорошо проникать через ГЭБ, в отличие от дофамина. После того как леводопа проникнет в центральную нервную систему, она превращается в дофамин с помощью декарбоксилазы ароматических L-аминокислот. Дофаминергическая система играет важную роль в патогенезе СБН. Соответственно, эффективность замещения леводопы была продемонстрирована и у пациентов с СБН.

Фармакодинамические свойства

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

Препарат 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, комбинированный прием леводопы и бенсеразида компенсирует недостаток дофамина в головном мозге.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 в капсулах 100 мг/25 мг и Мадопар в таблетках 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).

Действующие вещества 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 на максимальную концентрацию леводопы, которая при данном условии достигается через 5 часов после приема препарата Мадопар ГСС.

Распределение

Леводопа проходит через слизистую оболочку желудка и ГЭБ путем насыщаемого транспортного механизма и не связывается с белками плазмы крови. Объем распределения составляет 57 литров. AUC леводопы в спинномозговой жидкости составляет 12% от такового в плазме крови.

При приеме в терапевтических дозах бенсеразид в отличие от леводопы не проникает через ГЭБ. Он накапливается, главным образом, в почках, легких, тонкой кишке и печени.

Биотрансформация

Леводопа метаболизируется двумя основными путями (декарбоксилирование и O-метилирование) и двумя второстепенными путями (трансаминирование и окисление).

Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот, которая в большом количестве присутствует в печени, а также в кишечнике, почках и сердце, превращает леводопу в дофамин (см. раздел 4.2).

Основными конечными продуктами этого пути обмена являются гомованилиновая и дигидроксифенилуксусная кислоты. Катехол-O-метилтрансфераза метилирует леводопу до образования 3-O-метилдопы. Период полувыведения этого основного метаболита из плазмы крови составляет 15-17 часов, и у пациентов с болезнью Паркинсона, принимающих препарат 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 гидроксيليруется с образованием 3-гидрокси-бензилгидразина. Этот метаболит является мощным ингибитором декарбоксилазы ароматических аминокислот.

Элиминация

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

Почечная недостаточность

Данные о фармакокинетике леводопы у пациентов с почечной недостаточностью отсутствуют.

Леводопа и бенсеразид хорошо метаболизируются, и <10% леводопы выводится с мочой в неизменном виде. Для пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней тяжести коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Данные о фармакокинетике леводопы у пациентов с нарушениями функции печени отсутствуют.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (65–78 лет) с болезнью Паркинсона значения периода полувыведения и AUC леводопы составляют около 25% от соответствующих значений у молодых (34–64 лет) пациентов. Вне зависимости от показания к применению статистически значимое влияние возраста не имеет клинической значимости при определении режима дозирования.

5.3. Данные доклинической безопасности

Хроническая токсичность

Общие токсикологические исследования у крыс показали возможность нарушения роста костей. Длительное пероральное введение крысам комбинации леводопы + бенсеразид 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.

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.

Канцерогенность

Исследования канцерогенного потенциала препарата Мадопар не проводились.

Репродуктивная токсичность

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

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

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.

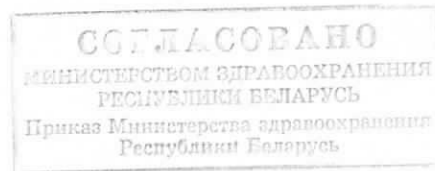
Прочие данные

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 пороки развития скелета.



6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Мадопар, 200 мг/50 мг, таблетки

Содержимое таблетки:

маннитол;
кальция гидрофосфат (безводный);
целлюлоза микрокристаллическая;
крахмал кукурузный прежелатинизированный;
кросповидон;
этилцеллюлоза;
краситель железа оксид красный (E172);
кремния диоксид коллоидный (безводный);
натрия докузат;
магния стеарат.

Мадопар, 100 мг/25 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

целлюлоза микрокристаллическая;
тальк;
повидон (K90);
магния стеарат.

Оболочка капсулы:

Корпус:

краситель железа оксид красный (E172);
титана диоксид (E171);
желатин;

Крышечка:

краситель индигокармин (E132);
титана диоксид (E171);
желатин.

Состав чернил для нанесения маркировки на капсулы:

шеллак;
пропиленгликоль;
калия гидроксид;
железа оксид черный (E172).

8094 - 2016

Мадопар ГСС, 100 мг/25 мг, капсулы с модифицированным высвобождением*Содержимое капсулы:*

гипромеллоза;
масло растительное гидрогенизированное;
кальция гидрофосфат (безводный);
маннитол;
повидон (К30);
тальк;
магния стеарат.

*Оболочка капсулы:**Корпус:*

краситель индигокармин (E132);
титана диоксид (E171);
желатин.

Крышечка:

краситель индигокармин (E132);
краситель железа оксид желтый (E172);
титана диоксид (E171);
желатин.

Состав чернил для нанесения маркировки на капсулы:

шеллак;
пропиленгликоль;
калия гидроксид;
железа оксид красный (E172).

6.2. Несовместимость

Не установлена.

6.3. Срок годности (срок хранения)

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

Мадопар, 100 мг/25 мг, капсулы – 3 года.

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Мадопар, 200 мг/50 мг, таблетки

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

Мадопар, 100 мг/25 мг, капсулы

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



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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 таблеток или капсул 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 . Свободное пространство во флаконе заполнено ватой или другим уплотняющим материалом. Каждый флакон вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Избегать попадание препарата в сточные воды, уничтожение проводить в соответствии с локальными требованиями.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

тел./факс: + 41 61 68 6880192

www.roche.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

220030, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 1 этаж, помещение 20

тел. +375 740 740 97 41

факс +375 740 740 97 42

e-mail: belarus.safety@roche.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Мадопар[®], 100 мг/25 мг, капсулы: 9552/11/16/17/17/19

Мадопар[®], 200 мг/50 мг, таблетки: 9551/11/16/17/17/20

Мадопар® ГСС, 100 мг/25 мг, капсулы с модифицированным высвобождением:
9641/11/12/15/16/17/19

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

Мадопар®, 100 мг/25 мг, капсулы: 30.06.1996

Мадопар®, 200 мг/50 мг, таблетки: 01.12.2005

Мадопар® ГСС, 100 мг/25 мг, капсулы с модифицированным высвобождением: 25.09.1998

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

Мадопар®, 100 мг/25 мг, капсулы: 02.03.2016

Мадопар®, 200 мг/50 мг, таблетки: 02.03.2016

Мадопар® ГСС, 100 мг/25 мг, капсулы с модифицированным высвобождением: 02.05.2016

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Мадопар доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.