

## **Склад**

*действующие вещества:* леводопа, бенсеразид;

1 таблетка содержит леводопы 200 мг и бенсеразида 50 мг в форме гидрохлорида бенсеразида 57 мг;

*другие составляющие:* маннит (Е 421); кальция гидрофосфат безводный; целлюлоза микрокристаллическая; крахмал кукурузный прежелатинизированный; кросповидон, тип В; этилцеллюлоза; железа оксид красный (Е 172); кремния диоксид коллоидный безводный; натрия докузат; стеарат магния.

## **Лікарська форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* цилиндрические таблетки, плоские с обеих сторон, бледно-красного цвета с незначительными вкраплениями. На таблетке из сверху нанесен отпечаток ROCHE с шестиугольником (гексагон) и крестообразный черта, снизу – крестообразный черта.

## **Фармакотерапевтична група**

Противопаркинсонические препараты. Допаминаргические средства. Леводопа с ингибитором декарбоксилазы.

Код АТХ N04B A02.

## **Фармакодинаміка**

Допамин, недостаток образования которого в базальных ганглиях наблюдается у больных паркинсонизмом, является нейромедиатором мозга. Леводопа, или L-ДОФА (3,4-дигидрофенилаланин), является промежуточным веществом синтеза допамина. Заместительная терапия леводопой как пропрепаратом применяется для повышения уровня допамина в организме благодаря свойству хорошо проникать через гематоэнцефалический барьер, в отличие от допамина. После того, как леводопа проникает в ЦНС, она превращается в допамин с помощью декарбоксилазы ароматических L-аминокислот.

Допаминаргическая система вовлечена в патогенез синдрома беспокойных ног. Таким образом, заместительная терапия леводопой также эффективна для пациентов с синдромом беспокойных ног.

После приема внутрь леводопы быстро декарболизуется как в церебральных, так и в экстрацеребральных тканях с образованием допамина. В результате чего большая часть применяемой леводопы не достигает базальных ганглиев, а периферический допамин часто влечет за собой нежелательные явления. Именно поэтому блокирование экстрацеребрального декарбоксилирования леводопы очень желательно. Это достигается путем одновременного применения леводопы и бенсеразида – ингибитора периферической декарбоксилазы.

Препарат Мадопар является комбинацией этих веществ в отношении 4:1 (оптимальность этого соотношения подтверждена в клинических исследованиях и при терапевтическом применении) и поэтому имеет при значительно лучшей переносимости такую же эффективность, как леводопы, применяемая в более высоких дозах.

Комбинированное применение леводопы и бенсеразида, таким образом, позволяет компенсировать дефицит допамина в головном мозге.

## **Фармакокінетика**

### *Всасывание*

Леводопы и бенсеразид всасываются в основном (66-74%) в верхних отделах тонкого кишечника. Абсорбция однородна и не зависит от места. Пик концентрации леводопы в плазме крови достигается через 1 час после приема препарата.

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

Максимальная концентрация леводопы в плазме крови и степень всасывания леводопы (AUC) возрастают параллельно дозе (в диапазоне доз леводопы от 50 до 200 мг).

Одновременный прием пищи уменьшает скорость и степень всасывания леводопы. При назначении препарата Мадопар с пищей максимальная концентрация леводопы в плазме крови уменьшается на 30% и достигается позже. Прием пищи уменьшает степень всасывания леводопы на 15%. Замедление опорожнения желудка также уменьшает всасывание.

### *Распределение*

Леводопы проходит через слизистую желудка и гематоэнцефалический барьер путем насыщенной транспортной системы и не связывается с белками плазмы крови. Ее объем распределения составляет 57 л. Площадь под кривой

«концентрация-время» (AUC) для леводопы в спинномозговой жидкости составляет 12% таковой в плазме крови.

При приеме в терапевтических дозах бенсеразид не проникает через гематоэнцефалический барьер, в отличие от леводопы. Он накапливается в основном в почках, легких, тонком кишечнике 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 допамин. Основными конечными продуктами этого пути обмена являются гомолининовая и дигидроксифенилуксусная кислоты.

Катехол-О-метилтрансфераза метилирует леводоп с образованием 3-О-метилдопы. Период полувыведения этого основного метаболита из плазмы крови составляет 15-17 часов, и у пациентов с паркинсонизмом, получающих терапевтические дозы Мадопара, происходит его накопление.

Уменьшение периферического декарбоксилирования леводопы при совместном назначении с бенсеразидом приводит к более высоким концентрациям в плазме крови леводопы и 3-О-метилдопы и более низким концентрациям катехоламинов (допамина и норадреналина) и фенолкарбоксильных кислот (гомованилиновой кислоты).

В слизистой кишечника и печени бенсеразид гидроксилируется с образованием тригидроксibenзилгидразин. Этот метаболит является сильным ингибитором декарбоксилазы ароматических аминокислот.

### *Вывод*

При периферическом ингибировании декарбоксилазы леводопой период полувыведения составляет 1,5 часа. Период полувыведения несколько длиннее (приблизительно на 25%) у пациентов пожилого возраста (возрастом 65-78 лет) с болезнью Паркинсона. Клиренс леводопы составляет около 430 мл/мин.

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

### Фармакокинетика у пациентов особых групп

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Леводопа и бенсеразид хорошо метаболизируются, и менее 10% леводопы выводится с мочой в неизмененном виде. Таким образом, пациентам с нарушением функции почек легкой или умеренной степени тяжести коррекция дозы не требуется (см. Способ применения и дозы. Дозировка в особых случаях).

Нет данных о фармакокинетике леводопы у пациентов с нарушением функции почек.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Леводопа в основном метаболизируется декарбоксилазой ароматических аминокислот, которая в больших количествах присутствует в печени, кишечном тракте, почках и сердце (см. раздел «Способ применения и дозы. Дозировка в особых случаях»).

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

#### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста (65-78 лет) с болезнью Паркинсона период полувыведения и AUC леводопы увеличиваются на 25% по сравнению с младшими пациентами (34-64 года). Статистически значимое влияние возраста не имеет клинического значения для режима дозирования при любом показании.

### **Показания**

Лечение всех форм паркинсонизма, кроме паркинсонизма лекарственного происхождения.

Лечение идиопатического и симптоматического синдрома беспокойных ног.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Лечение неселективными ингибиторами МАО, сочетание селективных ингибиторов МАО-А и МАО-В – из-за риска гипертонического криза (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Заболевания эндокринной системы, почек (за исключением таковых у пациентов с синдромом беспокойных ног, находящихся на диализе) или печени в фазе декомпенсации.

Заболевание сердечно-сосудистой системы.

Психические болезни с психотическим компонентом.

Возраст пациента до 25 лет (рост костей должен завершиться).

Закрытоугольная глаукома.

Беременность и женщины репродуктивного возраста, не применяющие надежные методы контрацепции. Если во время лечения препаратом Мадопар наступает беременность, препарат следует немедленно отменить с учетом факторов, указанных в разделе «Особенности применения». Решения по схеме отмены препарата следует принимать индивидуально.

Есть подозрение, что леводопа может спровоцировать активность злокачественной меланомы. Именно поэтому препарат Мадопар не следует назначать больным злокачественной меланомой или пациентам со злокачественной меланомой в анамнезе.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

### *Фармакокинетические взаимодействия*

Тригексифенидил (антихолинергический препарат) при одновременном применении с Мадопаром в форме без модифицированного высвобождения уменьшает скорость, но не степень всасывания леводопы.

Антациды снижают степень всасывания леводопы на 32% при одновременном применении с препаратом Мадопар.

Сульфат железа снижает максимальные концентрации ( $C_{max}$ ) и AUC леводопы на 30-50%, что клинически значимым изменением у некоторых, но не у всех пациентов.

Метоклопрамид увеличивает скорость всасывания и максимальную концентрацию ( $C_{max}$ ) леводопы.

Домперидон может повышать биодоступность леводопы вследствие усиления абсорбции препарата Мадопар в кишечнике.

### Фармакодинамические взаимодействия

#### *Ингибиторы моноаминоксидазы*

Препарат Мадопар нельзя применять одновременно с неселективными необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (МАО).

Если препарат Мадопар назначать пациентам, получающим неселективные ингибиторы МАО, то от прекращения приема ингибиторов МАО до начала приема препарата Мадопар должен пройти не менее 2-х недель (см. Противопоказания). Иначе существует риск возникновения гипертонического криза.

Сочетанный прием препарата Мадопар с селективными ингибиторами МАО-В (такими как селегилин и разагилин) или селективными ингибиторами МАО-А (такими как моклобемид) не противопоказан. Однако в таких случаях рекомендуется с осторожностью корректировать дозу Мадопар в зависимости от эффективности и переносимости. Сочетание селективных ингибиторов МАО-А и МАО-В эквивалентно приему неселективного ингибитора МАО, поэтому подобную комбинацию не следует назначать одновременно с препаратом Мадопар (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Другие противопаркинсонические средства*

Допускается комбинированное применение с антихолинергическими средствами, амантадином, селегилином, бромокриптином и агонистами допамина, однако это может усилить не только желаемые, но и нежелательные эффекты лечения. Может возникнуть необходимость снижения дозы препарата Мадопар или другого лекарственного средства. Если для лечения добавляют ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), может потребоваться снижение дозы Мадопара. Такой опыт при одновременном применении препарата Мадопар и толкапона. В начале терапии препаратом Мадопар антихолинергические препараты не следует отменять резко, поскольку леводопа начинает действовать не сразу.

#### *Общая анестезия с галотаном*

Прием препарата Мадопар следует отменить за 12-48 часов перед оперативным вмешательством, поскольку у пациента, получающего препарат Мадопар, во время галотанового наркоза возможны колебания артериального давления и/или аритмии.

Информация об анестезии с другими анестетиками изложена в разделе «Особенности применения».

#### Влияние препарата Мадопар на другие лекарственные средства

##### *Симпатомиметики*

Препарат Мадопар не следует назначать одновременно с симпатомиметиками (адреналин, норадреналин, изопротеренол, амфетамин, стимулирующие

симпатическую нервную систему), поскольку он может потенцировать их действие. Если одновременное применение признано необходимым, следует регулярно контролировать состояние сердечно-сосудистой системы и при необходимости снижать дозу симпатомиметиков.

#### *Антигипертензивные лекарственные средства*

Из-за возможного аддитивного действия препарата Мадопар при одновременном применении антигипертензивных средств следует регулярно контролировать АД.

#### *Нейролептики со свойствами блокировки допаминовых рецепторов*

Леводопа может снижать антипсихотический эффект этих лекарственных средств. Следует соблюдать осторожность при использовании этих лекарственных средств.

#### *Воздействие других лекарственных средств на Мадопар®*

##### *Антигипертензивные лекарственные средства, нейролептики, опиаты*

Нейролептики, опиаты и антигипертензивные лекарственные средства, содержащие резерпин, подавляют действие препарата Мадопар.

#### *Нейролептики со свойствами блокировки допаминовых рецепторов*

Одновременное введение нейролептиков со свойствами блокирования допаминовых рецепторов, в частности антагонистов D2-рецепторов, может привести к уменьшению или нейтрализации антипаркинсонического эффекта леводопы/бенсеразида. За состоянием пациентов необходимо наблюдать по этому поводу. Комбинированное назначение вышеперечисленных препаратов требует осторожности.

#### *Взаимодействие с едой*

Наблюдается уменьшение эффекта при приеме препарата Мадопар с пищей, богатой белками.

Леводопа является большой нейтральной аминокислотой (LNAA) и конкурирует с LNAA из пищевого белка за транспортировку через слизистую желудка и гематоэнцефалический барьер.

#### *Воздействие на методы диагностики.*

Леводопа может повлиять на результаты лабораторных тестов по определению катехоламинов, креатинина, мочевой кислоты и глюкозурии. Тест на кетоновые

тела в моче может показать ложноположительный результат.

Ложноотрицательный результат может быть получен в случае определения глюкозурии глюкозооксидантным методом. Тест Кумбса может показать ложноположительный результат.

## **Особливості застосування**

### Общие

Предостережения по иммунологическим реакциям.

У пациентов с повышенной чувствительностью возможно развитие реакций гиперчувствительности.

### *Предостережения по неврологическим и психическим эффектам*

Препарат Мадопар нельзя отменять резко. Резкая отмена препарата может привести к злокачественному нейролептическому синдрому (повышение температуры, ригидность мышц, а также возможные психические изменения и повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови), который может угрожать жизни. При возникновении таких симптомов пациент должен находиться под наблюдением врача (при необходимости, должен быть госпитализирован) и немедленно получать соответствующую симптоматическую терапию. Она может включать повторное назначение Мадопара после соответствующей оценки состояния пациента.

По состоянию пациентов необходимо тщательно наблюдать возможные нежелательные психические симптомы.

Депрессия может быть как клиническим проявлением основного заболевания, так и может возникать на фоне лечения Мадопаром.

Препарат Мадопар может вызывать сонливость и в редких случаях – внезапные эпизоды засыпания. Эпизоды внезапного засыпания могут возникать без предупредительных признаков или предварительной сонливости и без осознания пациентом их возникновения.

Пациентов необходимо проинформировать о таком риске и запретить управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами, если они чувствуют сонливость или эпизоды внезапного засыпания. При появлении сонливости или эпизодов внезапного засыпания следует рассмотреть возможность снижения дозы или отмены лечения (см. раздел «Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами»).

## *Нарушение контроля импульсов*

Нарушения контроля импульсов (неспособность противостоять внезапным импульсам), патологическая склонность к азартным играм, повышение либидо, гиперсексуальность, аддиктивные нарушения поведения и обсессивно-компульсивное поведение (например компульсивные расходы или покупки, импульсивное переедание или компульсивное переедания допаминергическими средствами, в частности препаратом Мадопар. Указанные симптомы в основном наблюдались при применении высоких доз и в целом отвечали снижению дозы или отмене лечения.

Причинная связь между приемом препарата Мадопар и нарушениями контроля импульсов не установлена. Однако пациенты и их опекуны должны быть проинформированы о возможном развитии нарушений контроля импульсов, а также необходимо проводить регулярный мониторинг развития таких нарушений. При возникновении таких симптомов рекомендуется пересмотреть лечение.

## *Предостережения о воздействии на органы зрения*

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

## *Предостережения по взаимодействию*

В случае необходимости проведения общей анестезии терапию препаратом Мадопар в рекомендованном режиме следует продолжать до хирургического вмешательства как можно дольше, за исключением общей анестезии с галотаном.

Поскольку у пациентов, получающих Мадопар, во время галотанового наркоза возможны колебания артериального давления и/или аритмии, прием препарата Мадопар следует отменить за 12-48 часов до оперативного вмешательства. После операции лечения препаратом Мадопар следует восстановить, постепенно повышая дозу до предоперационного уровня.

Следует избегать анестезии циклопропаном и галотаном больным, для которых невозможно отменить препарат Мадопар (например, при экстренных хирургических вмешательствах).

## *Медикаментозная зависимость и злоупотребление*

Синдром допаминергической дисрегуляции: у некоторых пациентов, получающих лечение Мадопаром, наблюдался синдром дофаминовой дисрегуляции, который является аддиктивным расстройством, что приводит к чрезмерному употреблению этого лекарственного средства или других допаминергических препаратов. Перед началом лечения пациентов и лиц, ухаживающих за пациентами, необходимо предупредить о потенциальном риске возникновения синдрома допаминергической дисрегуляции (см. «Побочные реакции»).

### *Мониторинг лечения*

Во время фазы титрования дозы нужно часто контролировать функцию печени и почек, формулу крови (в дальнейшем не менее одного раза в год).

У пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и у пациентов с сердечной аритмией или ишемической болезнью сердца следует регулярно контролировать параметры сердечно-сосудистой системы и ЭКГ. Пациенты с гастринтестинальной язвой в анамнезе и пациенты с остеомалацией нуждаются в особо тщательном медицинском наблюдении. Пациентам с открытоугольной глаукомой следует регулярно проводить контроль внутриглазного давления.

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

### *Злокачественная меланома*

Эпидемиологические исследования показали, что пациенты с болезнью Паркинсона имеют более высокий риск развития меланомы, чем население в целом (примерно в 2-6 раз выше). Непонятно, наблюдался ли этот повышенный риск в связи с болезнью Паркинсона или другими факторами, такими как использование леводопы в лечении болезни Паркинсона. По этой причине пациентам и медицинским работникам рекомендуется регулярно проверять кожу относительно подозрительных изменений, характерных для меланомы, во время лечения Мадопаром. Периодические исследования кожи должны осуществляться квалифицированными специалистами (например дерматологом).

Лекарственное средство Мадопар в таблетках содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, поэтому считается практически свободным от натрия.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

Лекарственное средство Мадопар имеет существенное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

При возникновении сонливости и/или внезапных эпизодов засыпания во время приема препарата Мадопар следует отказаться от управления автомобилем и от другой деятельности (например работы с механизмами), что может подвергнуть пациентов или других лиц опасности. Пациентов следует проинформировать об этом и о необходимости воздерживаться от такой деятельности до тех пор, пока не будет приобретен опыт применения препарата Мадопар, когда можно оценить негативное влияние препарата на выполнение таких видов деятельности (см. «Особенности применения»).

### **Застосування у період вагітності або годування груддю**

#### *Беременность*

Эксперименты на животных продемонстрировали неблагоприятное влияние на плод, данные контролируемых клинических исследований отсутствуют. Препарат Мадопар противопоказан беременным и женщинам репродуктивного возраста, которые не используют надежные методы контрацепции (см. «Противопоказания»). Женщинам репродуктивного возраста необходимо пройти тест на беременность перед началом лечения с целью исключения беременности и использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Мадопар.

Если в период лечения женщины препаратом Мадопар наступает беременность, препарат необходимо отменить с учетом факторов, указанных в разделе «Особенности применения». Решения по схеме отмены препарата следует принимать индивидуально.

#### *Кормление грудью*

Безопасность применения Мадопара во время кормления грудью не установлена. Леводопа может ингибировать лактацию. Неизвестно, секретируется ли бенсеразид в грудном молоке человека. При необходимости приема препарата следует прекратить кормление грудью, так как нельзя исключить риск неправильного развития скелета у новорожденных.

#### *Фертильность*

Исследования влияния препарата Мадопар на фертильность у животных не проводились.

## **Спосіб застосування та дози**

Таблетки можно измельчать для облегчения глотания. Дозы и интервал между приемами следует тщательно титровать для каждого пациента, это касается и пациентов пожилого возраста.

### *Болезнь Паркинсона*

Препарат следует принимать внутрь, по возможности не менее чем за 30 минут до еды или через 1 час после еды, таким образом можно избежать конкурентного воздействия пищевого белка на усвоение леводопы (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») и способствовать быстрому началу действия.

Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, которые в основном возникают на ранних стадиях лечения, можно уменьшить путем приема препарата Мадопар во время приема пищи с низким содержанием белка (например, печенье) или жидкости или постепенного повышения дозы.

### *Обычная дозировка*

Лечение препаратом Мадопар, как и всеми препаратами леводопы, следует начинать постепенно; дозы подбирать на каждой стадии болезни индивидуально и применять как можно более низкую дозу. Поэтому указанные ниже указания по дозировке следует воспринимать как общие рекомендации.

### *Начало лечения*

Больным ранней стадии болезни Паркинсона рекомендуется начинать лечение с приема 50 мг леводопы + 12,5 мг бенсеразида 3-4 раза в сутки. После подтверждения переносимости схемы начальной дозировки суточную дозу постепенно увеличивают в зависимости от ответа пациента (например четырехкратные дозы в сутки вместо трехкратных). Если больной находится под контролем врача, корректировать дозу можно каждые 2-3 дня. Оптимальный эффект достигается при суточной дозе 300-800 мг леводопы + 75-200 мг бенсеразида, которую применяют при 3 или более приемах.

На подбор оптимальной дозы может потребоваться 4-6 недель.

Если возникает необходимость в дальнейшем увеличении суточной дозы, это следует делать с перерывом в 1 месяц.

### *Поддерживающее лечение*

Средняя поддерживающая доза: по 1/2 таблетки (125 мг) 3-6 раз в сутки. Количество приемов (не менее 3) и их распределение в течение дня определяют в соответствии с индивидуальными потребностями больного.

#### *Дозировка в особых случаях*

Дозировка требует тщательного титрования для всех пациентов. Пока не будет достигнут полный эффект препарата, больной может по-прежнему принимать противопаркинсонические средства, не содержащие леводопы; при появлении эффекта часто появляется возможность постепенно снижать их дозу.

Пациенты с паркинсонизмом должны быть проинформированы, что их состояние может временно ухудшиться. Пациентам, которые испытывают значительные колебания ответа в течение дня (феномен «включение – отключение»), следует назначать более часто принимаемые дозы или перевести их на применение препарата Мадопар, форма выпуска с двойным высвобождением.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Безопасность и эффективность применения препарата Мадопар пациентам с нарушением функции печени не изучались (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика/Фармакокинетика у пациентов особых групп»).

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Коррекция дозы препарата Мадопар не требуется пациентам с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин) (см. «Фармакокинетика/Фармакокинетика у пациентов особых групп»).

#### *Синдром беспокойных ног (RLS)*

Препарат Мадопар принимать за 1 час до сна. Чтобы предотвратить желудочно-кишечные расстройства, лучше принять препарат с пищей с низким содержанием белка. Перед применением следует избегать объемной, богатой белком пищи. Как правило, препарат Мадопар следует принимать в течение длительного периода. Максимальная суточная доза не должна превышать 500 мг Мадопар.

#### *Обычная дозировка*

Дозировка препарата Мадопар основана на тяжести синдрома беспокойных ног, оптимальный эффект определяется постепенным индивидуальным титрованием дозы.

#### *RLS с нарушением засыпания*

Если другое не предусмотрено, лечение симптомов, в том числе затруднения с засыпанием, начинают с дозы 125 мг препарата Мадопар вечером перед сном. Если симптомы сохраняются, дозировка может быть увеличена до 2 доз по 125 мг.

#### *RLS с нарушением засыпания и поддержания сна ночью и дополнительными симптомами в течение дня*

Для симптомов в течение дня можно применять ½–1 таблетку по мере необходимости, учитывая, что общая доза в течение 24 ч не должна превышать 500 мг.

Возможно неэффективное лечение иногда связано с взаимодействием с пищей.

#### *RLS вследствие зависимой от диализа почечной недостаточности*

Пациентам на диализе с уремическими симптомами беспокойных ног следует принимать ½–1 таблетку при необходимости за 30 минут до диализа.

#### *Коррекция дозы при побочных реакциях/ возникновении взаимодействия*

При ухудшении или эффекте рикошета следует рассмотреть возможность применения дополнительного лечения и уменьшения дозы леводопы; может возникнуть потребность в постепенном прекращении применения леводопы и замене ее другим препаратом.

#### *Дозировка в особых случаях*

Чтобы предотвратить ухудшение (т.е. развитие симптомов RLS в начале дня, обострение симптомов и вовлечение других частей тела), не следует превышать максимальную рекомендуемую суточную дозу Мадопара.

При увеличении частоты RLS важно не превышать максимальную суточную дозу Мадопара.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Безопасность и эффективность применения препарата Мадопар пациентам с нарушением функции печени не изучались (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика/Фармакокинетика у пациентов особых групп»).

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Коррекция дозы препарата Мадопар не требуется пациентам с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин) (см.

«Фармакокинетика/Фармакокинетика у пациентов особых групп»). Препарат Мадопар хорошо переносится пациентами с уреимией, которые получают сеансы гемодиализа.

## **Діти**

Лекарственное средство Мадопар противопоказан пациентам в возрасте до 25 лет.

## **Передозування**

Симптомы передозировки качественно сходны с побочными реакциями, которые наблюдаются при применении препарата Мадопар в терапевтических дозах (см. раздел «Побочные реакции»), однако могут быть более выраженными.

Передозировка может привести к следующим симптомам и признакам.

*Со стороны центральной нервной системы:* неугомонность, ажитация, спутанность сознания, бессонница, двигательная гиперактивность, иногда сонливость.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота (иногда повторная), диарея.

*Кардиальные нарушения и сосудистые расстройства:* главным образом синусовая тахикардия и колебания уровня АД (артериальная гипер- и гипотензия). Редко, но чаще всего у пожилых людей сообщалось об аритмиях, в отношении которых сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания рассматривали как причинные факторы. Также наблюдались самопроизвольные движения (см. раздел «Побочные реакции»).

## **Лечение**

Необходимо контролировать жизненно важные функции пациента и принять вспомогательные меры в зависимости от клинического состояния пациента.

При передозировке высокими дозами и при прогнозируемых серьезных нежелательных последствиях в первое время показано применение активированного угля в дозе 1 г/кг. При передозировке очень высокими дозами, угрожающими жизни, в первое время после приема препарата Мадопар может быть полезным промывание желудка. После промывания желудка следует назначить активированный уголь в дозе 1 г/кг.

При возникновении ажитации показано симптоматическое лечение, например бензодиазепинами. В соответствующих случаях применяют симптоматическое лечение артериальной гипертензии (антигипертензивные средства) и артериальной гипотензии (увеличение объема циркулирующей крови, катехоламины). В зависимости от результатов мониторинга и гемодинамического состояния может быть назначено противоаритмическое лечение пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или больным пожилого возраста.

**Побічні реакції**

Категории частоты побочных реакций определяются следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (сообщения об этих реакциях поступают добровольно от популяции неопределенной численности, поэтому не всегда можно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с экспозицией лекарственного средства).

Нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в клинических исследованиях с участием пациентов с синдромом беспокойных ног, были нечастыми и более легкими, чем возникающие при дозировке, обычно применяемые при лечении болезни Паркинсона.

Клинические исследования

*Синдром беспокойных ног*

Объединенные данные двух плацебо-контролируемых перекрестных клинических исследований с участием 85 пациентов приведены в таблице 1 в соответствии с классом системы органов MedDRA. Перечислены все нежелательные эффекты, уведомленные более одного раза в группе активного лечения.

Таблица 1. Резюме нежелательных эффектов у пациентов с синдромом беспокойных ног, получавших лечение леводопой/бенсеразидом, в исследованиях M43052 и M43060 с активным лечением и плацебо

|                          |                                 |                      |
|--------------------------|---------------------------------|----------------------|
| Нежелательные<br>эффекты | леводопа/бенсеразид<br><br>n=85 | Категория<br>частоты |
|--------------------------|---------------------------------|----------------------|

|                                       | n | %   |       |
|---------------------------------------|---|-----|-------|
| Инфекции и инвазии                    |   |     |       |
| Фебрильная инфекция                   | 4 | 4,7 | часто |
| Ринит                                 | 3 | 3,5 | часто |
| Бронхит                               | 2 | 2,3 | часто |
| Со стороны нервной системы            |   |     |       |
| Головная боль                         | 5 | 5,8 | часто |
| Обострение синдрома беспокойных ног   | 2 | 2,3 | часто |
| Головокружение                        | 3 | 3,5 | часто |
| Обследование                          |   |     |       |
| Изменения ЭКГ*                        | 2 | 2,3 | часто |
| Повышение АД                          | 2 | 2,3 | часто |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта |   |     |       |
| Сухость во рту                        | 3 | 3,5 | часто |
| Диарея                                | 2 | 2,3 | часто |
| Тошнота                               | 2 | 2,3 | часто |

\* - Сердечные аритмии.

Нежелательные эффекты в послерегистрационном опыте.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы*

Сообщалось о гемолитической анемии, умеренной и транзиторной лейкопении и тромбоцитопении и уменьшении продолжительности протромбинового времени.

При применении препарата Мадопар наблюдалось повышение азота мочевины в крови. У пациентов, длительно получающих препараты, содержащие леводопу, рекомендуется регулярно контролировать формулу крови, функцию печени и почек.

### *Нарушения обмена веществ, метаболизма*

Наблюдалась анорексия.

Сообщалось о транзиторном и в целом незначительном повышении уровней аминотрансфераз (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы) и щелочной фосфатазы. Сообщалось о повышении уровня гамма-глутамилтрансферазы.

### *Психические нарушения*

Пациенты с болезнью Паркинсона могут страдать депрессией. Могут возникать агитация, тревога, бессонница, галлюцинации, мания, изменения поведения, агрессивность, кошмарные сновидения и временная дезориентация, особенно у пожилых пациентов и у пациентов с указанными расстройствами в анамнезе.

Депрессия с суицидальными мыслями может наблюдаться на фоне лечения препаратом Мадопар, однако указанные симптомы могут быть проявлением основного заболевания.

Нарушение контроля импульсов и аддиктивное или обсессивно-компульсивное поведение (например, компульсивные расходы или покупки, импульсивное переедание или компульсивное переедание) могут возникать во время лечения препаратом Мадопар. Так, сообщалось о случаях патологической склонности к азартным играм и повышении либидо, в частности гиперсексуальности (см. раздел «Особенности применения»).

Частота неизвестна: синдром дофаминовой дисрегуляции.

Синдром дофаминовой дисрегуляции является аддиктивным расстройством у некоторых пациентов, получавших лечение Мадопаром. У таких пациентов наблюдается неправильное компульсивное применение допаминергических препаратов, прием больших доз, чем необходимо для адекватного контроля моторных симптомов болезни Паркинсона. В некоторых случаях это может привести к тяжелой дискинезии (см. раздел «Особенности применения»).

### *Со стороны нервной системы*

У пациентов, принимающих препарат Мадопар, может развиваться синдром беспокойных ног.

### *Сообщалось о головных болях*

Применение препарата Мадопар ассоциируется с сонливостью, очень редко – с выраженной сонливостью днем и эпизодами внезапного засыпания (см. «Особенности применения»).

На более поздних стадиях лечения или при применении высоких доз у пациентов с болезнью Паркинсона могут возникать непроизвольные движения (например, вроде хореи или атетоза), которые можно устранить или достичь переносимости путем снижения дозы препарата.

При длительном применении возможны колебания терапевтического ответа. Они включают феномены «замирания», «истощение эффекта дозы» и «включения-выключения», которые можно в целом уменьшить или достичь переносимости путем корректировки дозы или назначения меньших доз с увеличением частоты приема препарата. Затем можно повысить дозу с целью усиления терапевтического эффекта.

Сообщалось о случаях потери или изменения вкуса.

### *У пациентов с синдромом беспокойных ног*

Ухудшение (в виде изменения времени появления симптомов с вечернего и ночного времени до начала дня и вечера) перед следующей вечерней дозой является наиболее распространенным нежелательным эффектом долгосрочной допаминергической терапии.

### *Со стороны сердечно-сосудистой системы*

Могут наблюдаться сердечно-сосудистые нарушения (например, аритмии, ортостатическая гипотензия). Ортостатические нарушения в целом уменьшались после снижения дозы препарата Мадопар.

### *Со стороны желудочно-кишечного тракта*

Наблюдалось снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, сухость во рту. Эти побочные явления, которые могут быть на начальной стадии лечения, можно значительно уменьшить, если принимать препарат Мадопар во время еды или по крайней мере с пищей с низким содержанием белка или жидкостью, а также повышать дозу медленно. Зарегистрированы случаи желудочно-кишечных кровотечений при применении леводопы.

### *Со стороны кожи и подкожной клетчатки*

Могут возникать аллергические реакции со стороны кожи, такие как зуд и сыпь.

### *Со стороны почек и мочевыделительной системы*

Незначительное изменение цвета мочи к красному, темнеющему при отстаивании.

### *Лабораторное обследование*

Транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) и щелочной фосфатазы. Также сообщалось о повышении уровня гамма-глутамилтрансферазы.

В течение лечения препаратом Мадопар наблюдалось повышение уровня азота мочевины в крови.

Также может возникать изменение цвета или окрас других жидкостей или тканей организма, в частности слюны, языка, зубов или слизистой рта.

### *Остальные расстройства*

Приливы и повышенное потоотделение при применении леводопы.

### **Термін придатності**

4 года.

### **Умови зберігання**

Хранить в недоступном для детей месте. Хранить при температуре не выше 25 С в плотно закрытой бутылке с целью защиты от влаги.

### **Упаковка**

По 100 таблеток в бутылке из коричневого стекла. По 1 бутылке в картонной коробке.

### **Категорія відпуску**

По рецепту.

### **Виробник**

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.

## **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

Вурмисвег, 4303 Кайсераугст, Швейцария

Виадуктштрассе 33, 4051 Базель, Швейцария

## **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).