

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного препарата**

**МАДОПАР®**

### **Регистрационный номер**

П N013122/01 (Мадопар® быстродействующие таблетки (диспергируемые) «125»)

П N014068/01 (Мадопар® «125»)

П N014069/01 (Мадопар® «250»)

П N014074/01 (Мадопар® ГСС «125»)

### **Торговое наименование**

Мадопар® быстродействующие таблетки (диспергируемые) «125»

Мадопар® «125»

Мадопар® «250»

Мадопар® ГСС «125»

### **Международное непатентованное или группировочное наименование**

Леводопа + [Бенсеразид]

### **Лекарственная форма**

Таблетки диспергируемые

Капсулы

Таблетки

Капсулы с модифицированным высвобождением

### **Состав**

Одна таблетка диспергируемая содержит:

*действующие вещества:*

леводопа – 100 мг,

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

*вспомогательные вещества:* кислота лимонная безводная – 20.0 мг, крахмал кукурузный  
прежелатинизированный – 41.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 303.0 мг, магния

Версия 7

МИНЗДРАВ РОССИИ П N013122/01-200717 СОГЛАСОВАНО  
МИНЗДРАВ РОССИИ П N014068/01-240717 СОГЛАСОВАНО  
МИНЗДРАВ РОССИИ П N014069/01-210717 СОГЛАСОВАНО  
МИНЗДРАВ РОССИИ П N014074/01-200717 СОГЛАСОВАНО

стеарат – 7.0 мг.

Одна 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 (К90) – 1.0 мг, магния стеарат – 0.5 мг;

*оболочка капсулы:* крышечка – краситель индигокармин (E132) 0.01 мг, титана диоксид (E171) 0.5 мг, желатин 21.0 мг; корпус – краситель железа оксид красный (E172) 0.03 мг, титана диоксид (E171) 1.12 мг, желатин 31.2 мг;

*чернила для нанесения надписи на капсуле:* шеллак, калия гидроксид, краситель 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 – 100.0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 38.6 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 20.0 мг, кросповидон – 20.0 мг, этилцеллюлоза – 3.0 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 1.5 мг, кремния диоксид коллоидный (безводный) – 1.0 мг, натрия докучат – 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 – 27.5 мг, маннитол – 18.0 мг, повидон (К30) – 6.0 мг, тальк – 10.0 мг, магния стеарат – 5.0 мг;

*оболочка капсулы:* крышечка – краситель индигокармин (E132) 0.09 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0.53 мг, титана диоксид (E171) 0.31 мг, желатин 25.3 мг; корпус – краситель индигокармин (E132) 0.02 мг, титана диоксид (E171) 0.92 мг, желатин – 38.3 мг;

чернила для нанесения надписи на капсуле: шеллак, калия гидроксид, краситель железа оксид красный (E172); допускается использование готовых чернил ТЕКPRINT SW-1102.

## **Описание**

Таблетки диспергируемые: цилиндрические, плоские с обеих сторон таблетки со скошенным краем, белого или почти белого цвета, слегка мраморные, с гравировкой «ROCHE 125» на одной стороне таблетки и линией разлома на другой стороне. Диаметр таблетки около 11 мм; толщина около 4.2 мм.

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

Таблетки: цилиндрические, плоские таблетки со скошенным краем, бледно-красного цвета с небольшими вкраплениями; на одной стороне таблетки крестообразная риска, гравировка «ROCHE» и шестиугольник; на другой стороне таблетки – крестообразная риска. Диаметр таблетки 12.6-13.4 мм; толщина 3-4 мм.

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противопаркинсоническое средство (дофамина предшественник + декарбоксилазы периферический ингибитор)

## **Код АТХ**

[N04BA02]

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакодинамика**

*Комбинированное средство для лечения болезни Паркинсона и синдрома «беспокойных*

Версия 7            МИНЗДРАВ РОССИИ П N013122/01-200717 СОГЛАСОВАНО  
МИНЗДРАВ РОССИИ П N014068/01-240717 СОГЛАСОВАНО  
МИНЗДРАВ РОССИИ П N014069/01-210717 СОГЛАСОВАНО  
МИНЗДРАВ РОССИИ П N014074/01-200717 СОГЛАСОВАНО

ног»

### Болезнь Паркинсона

Дофамин, являющийся нейромедиатором в головном мозге, у больных с паркинсонизмом образуется в базальных ганглиях в недостаточных количествах. Леводопа или L-ДОФА (3,4 – дигидрофенилаланин) является метаболическим предшественником дофамина. В отличие от дофамина леводопа хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. После того, как леводопа проникает в ЦНС, она превращается в дофамин с помощью декарбоксилазы ароматических L-аминокислот.

После приема внутрь леводопа быстро декарбоксилируется в дофамин как в церебральных, так и в экстрацеребральных тканях. В результате большая часть леводопы не достигает базальных ганглиев, а периферический дофамин часто вызывает побочные явления. Следовательно, необходимо блокирование экстрацеребрального декарбоксилирования леводопы, что достигается путем одновременного введения леводопы и бенсеразида, ингибитора периферической декарбоксилазы ароматических L-аминокислот.

Мадопар представляет собой комбинацию данных веществ в соотношении 4:1 и обладает такой же эффективностью, как большие дозы леводопы.

### Синдром «беспокойных ног»

Точный механизм действия не известен, но дофаминергическая система играет важную роль в патогенезе синдрома «беспокойных ног».

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

#### Капсулы Мадопар «125» и таблетки Мадопар «250»

Всасывание леводопы и бенсеразида происходит в основном в верхних отделах тонкой кишки (66-74%) и не зависит от места всасывания в данном отделе кишечника. Время достижения максимальной концентрации леводопы в плазме составляет 1 час после приема капсул или таблеток. Капсулы Мадопар «125» и таблетки Мадопар «250» биоэквивалентны при приеме в одинаковой молярной дозе. Абсолютная биодоступность леводопы в капсулах Мадопар «125» и таблетках Мадопар «250» составляет 98% (от 74% до 112%).

Максимальные концентрации леводопы в плазме и степень всасывания леводопы (AUC) возрастают пропорционально дозе (в диапазоне доз леводопы от 50 до 200 мг).

Прием пищи уменьшает скорость и степень всасывания леводопы. При назначении капсул или таблеток после приема пищи максимальная концентрация леводопы в плазме уменьшается на 30% и достигается позже. Степень всасывания леводопы уменьшается на 15%.

#### Мадопар быстродействующие таблетки /диспергируемые/ «125»

Фармакокинетические профили леводопы после приема диспергируемых таблеток схожи с таковыми после приема капсул Мадопар «125» или таблеток Мадопар «250», но время достижения максимальных концентраций имеет тенденцию к уменьшению. Параметры всасывания диспергируемых таблеток у пациентов менее вариабельны.

#### Капсулы с модифицированным высвобождением Мадопар ГСС «125»

Мадопар ГСС «125» обладает иными фармакокинетическими свойствами, чем вышеуказанные формы выпуска. Активные вещества высвобождаются в желудке медленно. Максимальная концентрация в плазме составляет 20-30% от таковой после приема капсул Мадопар «125» и таблеток Мадопар «250», и достигается через 3 часа после приема. Динамика концентрации в плазме характеризуется более продолжительным периодом «полужизни» (отрезок времени, в течение которого концентрация в плазме превышает или равна половине максимальной), чем у капсул Мадопар «125» и таблеток Мадопар «250», что свидетельствует о непрерывном модифицируемом высвобождении. Биодоступность препарата Мадопар ГСС «125» составляет 50-70% от биодоступности капсул Мадопар «125» и таблеток Мадопар «250» 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 Мадопара ГСС «125».

#### *Распределение*

Леводопа проходит через гематоэнцефалический барьер посредством насыщаемой транспортной системы и не связывается с белками плазмы. Объем распределения составляет 57 литров. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) для леводопы в спинномозговой жидкости составляет 12% от таковой в плазме.

Бенсеразид в терапевтических дозах не проникает через гематоэнцефалический барьер. Он накапливается, главным образом, в почках, легких, тонкой кишке и печени.

#### *Метаболизм*

Леводопа метаболизируется двумя основными (декарбоксилирование и о-метилирование) и двумя побочными (трансаминирование и окисление) путями.

Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот превращает леводопу в дофамин.

Главными конечными продуктами этого пути обмена являются гомованилиновая и дигидроксифенилуксусная кислоты.

Катехол-о-метил-трансфераза метилирует леводопу с образованием 3-о-метилдопы.

Период полувыведения этого основного метаболита из плазмы составляет 15-17 часов, и у пациентов, принимающих терапевтические дозы Мадопара, происходит его накопление.

Уменьшение периферического декарбоксилирования леводопы, при совместном назначении с бенсеразидом, приводит к более высоким плазменным концентрациям леводопы и 3-о-метилдопы и более низким плазменным концентрациям катехоламинов (дофамина, норадреналина) и фенолкарбокислых кислот (гомованилиновой кислоты, дигидрофенилуксусной кислоты).

В слизистой оболочке кишечника и печени бенсеразид гидроксилируется с образованием тригидрокси-бензилгидразина. Этот метаболит является мощным ингибитором декарбоксилазы ароматических L-аминокислот.

#### *Выведение*

При периферическом ингибировании декарбоксилазы ароматических L-аминокислот период полувыведения леводопы составляет 1.5 часа. Клиренс леводопы из плазмы составляет примерно 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 почечной и печеночной недостаточностью*

Данные о фармакокинетике леводопы у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

##### *Пациенты старческого возраста (65-78 лет)*

У пациентов старческого возраста (65-78 лет) с болезнью Паркинсона период полувыведения и AUC леводопы увеличиваются на 25%, что не является клинически значимым изменением и никак не отражается на режиме дозирования.

#### **Показания к применению**

##### *Болезнь Паркинсона*

Лечение всех форм болезни Паркинсона, за исключением паркинсонизма, индуцированного лекарственными средствами.

Мадопар быстродействующие таблетки /диспергируемые/ «125» - специальная лекарственная форма для пациентов с дисфагией или акинезией в ранние утренние часы и во второй половине дня, или при феноменах «истощения эффекта однократной дозы» или «увеличения латентного периода до наступления клинического эффекта препарата».

Мадопар ГСС «125» показан при любых типах колебаний действия леводопы (а именно: «дискинезии пика дозы» и «феномен конца дозы», например, неподвижность в ночное время).

*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.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к леводопе, бенсеразиду или любому другому компоненту препарата.

Декомпенсированные нарушения функции эндокринных органов, печени или почек (за исключением пациентов с синдромом «беспокойных ног», получающих диализ), заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, психические заболевания с психотическим компонентом, закрытоугольная глаукома.

Мадопар не следует применять в комбинации с неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) или при сочетании ингибиторов МАО-А и МАО-В.

Возраст моложе 25 лет.

Беременность и период кормления грудью. Мадопар противопоказан женщинам детородного возраста, не использующим надежные методы контрацепции (см. «Беременность и период кормления грудью»).

### **Беременность и период кормления грудью**

Мадопар абсолютно противопоказан при беременности и женщинам детородного возраста, не использующим надежные методы контрацепции, из-за возможного

нарушения развития скелета у плода.

Если на фоне лечения возникает беременность, препарат нужно отменить в соответствии с рекомендациями лечащего врача.

В случае необходимости приема препарата Мадопар в период кормления грудью, следует прекратить кормление грудью, вследствие отсутствия достоверных данных о проникновении бенсеразида в грудное молоко. Нельзя исключить опасность неправильного развития скелета у новорожденного.

### **Способ применения и дозы**

Капсулы (Мадопар «125» или Мадопар ГСС «125») следует проглатывать целиком, не разжевывая. Капсулы Мадопар ГСС «125» нельзя открывать перед употреблением, иначе эффект модифицированного высвобождения активного вещества теряется.

Таблетки (Мадопар «250») можно размельчать для облегчения глотания.

Таблетки диспергируемые (Мадопар быстродействующие таблетки /диспергируемые/ «125») нужно растворить в четверти стакана воды (25-50 мл); таблетка полностью растворяется через несколько минут с образованием суспензии молочно-белого цвета, которую следует принимать не позднее чем через полчаса после растворения таблетки. Поскольку быстро может образоваться осадок, перед приемом раствор рекомендуется перемешать.

### **Болезнь Паркинсона**

Внутри, не менее чем за 30 минут до или через 1 час после еды.

#### *Стандартный режим дозирования*

Лечение следует начинать постепенно, индивидуально подбирая дозы до оптимального эффекта.

#### *Начальная терапия*

На ранней стадии болезни Паркинсона рекомендуется начинать лечение Мадопаром с приема 62.5 мг (50 мг леводопы + 12.5 мг бенсеразида) 3-4 раза в сутки. При переносимости схемы начального дозирования дозу нужно медленно увеличивать в зависимости от реакции пациента.

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*

Средняя поддерживающая доза - 125 мг (100 мг леводопы + 25 мг бенсеразида) 3-6 раз в сутки. Число приемов (не менее трех) и их распределение в течение дня должно обеспечить оптимальный эффект.

Для оптимизации эффекта можно заменить капсулы Мадопар «125» и таблетки Мадопар «250» на Мадопар быстродействующие таблетки /диспергируемые/ «125» или капсулы Мадопар ГСС «125».

#### Синдром «беспокойных ног»

Максимально допустимая доза в сутки – 500 мг Мадопара (400 мг леводопы + 100 мг бенсеразида).

За 1 ч до сна с небольшим количеством пищи. Перед применением препарата Мадопар следует воздержаться от приема пищи, богатой белком.

#### *Идиопатический синдром «беспокойных ног» с нарушениями засыпания*

Рекомендуется назначать капсулы Мадопар «125» или таблетки Мадопар «250».

Начальная доза: 62.5 мг (50 мг леводопы + 12.5 мг бенсеразида) - 125 мг (100 мг леводопы + 25 мг бенсеразида) Мадопара. При недостаточном эффекте следует увеличить дозу до 250 мг (200 мг леводопы + 50 мг бенсеразида) Мадопара.

#### *Идиопатический синдром «беспокойных ног» с нарушениями засыпания и сна*

Начальная доза: 1 капсула Мадопар ГСС «125» и 1 капсула Мадопар «125» за 1 час до сна. При недостаточном эффекте рекомендуется увеличить дозу Мадопара ГСС «125» до 250 мг (2 капсулы).

#### *Идиопатический синдром «беспокойных ног» с нарушениями засыпания и сна, а также с нарушениями в течение суток*

Дополнительно: 1 таблетка диспергируемая или 1 капсула Мадопар «125», максимально допустимая суточная доза - 500 мг (400 мг леводопы + 100 мг бенсеразида) Мадопара.

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

125 мг Мадопара (1 таблетка диспергируемая или 1 капсула Мадопар «125») за 30 минут до начала диализа.

#### **Дозирование в особых случаях**

##### Болезнь Паркинсона

Мадопар можно комбинировать с другими противопаркинсоническими средствами, по мере продолжения лечения может возникнуть необходимость в уменьшении дозы других препаратов или их постепенной отмене.

Мадопар быстродействующие таблетки /диспергируемые/ «125» - специальная лекарственная форма для пациентов с дисфагией или акинезией в ранние утренние часы и во второй половине дня или при феноменах «истощения эффекта однократной дозы» или «увеличения латентного периода до наступления клинического эффекта препарата».

Если в течение дня у пациента наблюдаются выраженные моторные флюктуации (феномен «истощения эффекта однократной дозы», феномен «включения-выключения»), рекомендуется либо более частый прием соответственно меньших разовых доз, либо - что предпочтительнее - применение Мадопара ГСС «125».

Переход на Мадопар ГСС «125» лучше начинать с утренней дозы, сохраняя суточную дозу и схему приема Мадопара «125» или Мадопара «250».

Через 2-3 дня дозу постепенно увеличивают примерно на 50%. Пациента следует предупредить о том, что его состояние может временно ухудшиться. Из-за своих фармакокинетических свойств Мадопар ГСС «125» начинает действовать несколько позже. Клинического эффекта можно достичь быстрее, назначив Мадопар ГСС «125» вместе с капсулами Мадопар «125» или таблетками диспергируемыми. Это может оказаться особенно полезным в случае первой утренней дозы, которая должна быть несколько выше, чем последующие. Индивидуальную дозу Мадопара ГСС «125» нужно подбирать медленно и тщательно, интервал между изменениями дозы должен составлять не менее 2-3 дней.

У пациентов с ночной симптоматикой положительного эффекта удавалось достичь путем постепенного повышения вечерней дозы Мадопара ГСС «125» до 250 мг (2 капсулы) перед отходом ко сну.

Для устранения выраженного эффекта Мадопара ГСС «125» (дискинезии) более эффективно увеличение интервалов между приемами, чем уменьшение разовой дозы.

Если Мадопар ГСС «125» недостаточно эффективен, рекомендуется вернуться к прежнему лечению препаратами Мадопар «125», Мадопар «250» и Мадопар быстродействующие таблетки /диспергируемые/ «125».

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести коррекции дозы не требуется.

Мадопар хорошо переносится пациентами, находящимися на гемодиализе.

При длительном лечении возможно появление флюктуаций - эпизодов «застывания», ослабления эффекта к концу периода действия дозы, феномена «включения-выключения».

Для устранения этих симптомов или уменьшения их выраженности следует провести коррекцию дозы, возможно, путем назначения меньших доз, но чаще. Впоследствии можно попробовать вновь увеличить дозу для усиления терапевтического эффекта.

#### Синдром «беспокойных ног»

Для исключения нарастания симптомов синдрома «беспокойных ног» (раннее появление в течение дня, усиление степени тяжести и вовлечение других частей тела) суточная доза не должна превышать рекомендованную максимальную дозу - 500 мг (400 мг леводопы + 100 мг бенсеразида) Мадопара.

При нарастании клинической симптоматики следует уменьшить дозу леводопы или постепенно отменить леводопу и назначить другую терапию.

#### **Побочное действие**

Частота и степень тяжести нежелательных реакций, наблюдавшихся в ходе клинических исследований у пациентов с синдромом «беспокойных» ног, были ниже, чем у пациентов с болезнью Паркинсона, получавших препарат Мадопар в стандартном режиме дозирования.

#### ***Клинические исследования***

##### *Синдром «беспокойных» ног*

Ниже представлены объединенные данные двух плацебо-контролируемых клинических перекрестных исследований, в которых приняли участие, в общей сложности, 85 пациентов. Указаны все нежелательные реакции, которые встречались в группе лечения более одного раза.

Таблица 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в исследованиях М43052 и М43060, в группе лечения и в группе плацебо.

Нежелательный эффект	Леводопа/ бенсеразид (n)	%	Плацебо (n)	%
<i>Инфекционные заболевания</i>				

Фебрильная инфекция	4	4.7	2	2.3
Ринит	3	3.5	1	1.2
Бронхит	2	2.3	0	0
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
Головная боль	5	5.8	3	3.5
Ухудшение СБН*	2	2.3	5	5.8
Головокружение	3	3.5	1	1.2
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>				
Сухость во рту	3	3.5	1	1.2
Диарея	2	2.3	1	1.2
Тошнота	2	2.3	2	2.3
<i>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</i>				
Изменения показателей ЭКГ**	2	2.3	1	1.2
Повышение артериального давления	2	2.3	2	2.3

\* Синдром «беспокойных» ног

\*\* Нарушения сердечного ритма

### ***Пострегистрационное применение***

#### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Редко встречалась гемолитическая анемия, умеренная и транзиторная лейкопения и тромбоцитопения, а также сокращение тромбопластинового времени.

При применении препарата Мадопар наблюдалось повышение уровня азота мочевины крови (АМК). В связи с этим необходимо регулярно мониторировать показатели общего анализа крови и функции печени и почек, как и при проведении продолжительной терапии любыми препаратами, содержащими леводопу.

#### *Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

Нечасто: анорексия.

Как правило, легкое, транзиторное повышение активности трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)) и щелочной фосфатазы. Наблюдалось повышение активности гаммаглутамилтрансферазы.

#### *Нарушения психики*

У пациентов с болезнью Паркинсона возможно развитие депрессии, в особенности, у пожилых пациентов или пациентов, у которых наблюдались данные симптомы в

анамнезе; нечасто могут встречаться ажитация, тревога, нарушения сна, галлюцинации, бред, поведенческие расстройства и агрессия; редко – кошмарные сновидения и временная дезориентация.

При применении препарата Мадопар возможно развитие депрессии, сопровождающейся суицидальными мыслями, которая также может быть обусловлена основным заболеванием.

При применении препарата Мадопар могут наблюдаться расстройства привычек и влечений, аддитивные поведенческие расстройства, а также формы поведения, характерные для обсессивно-компульсивных расстройств (компульсивные покупки и трата денег, компульсивное переедание и булимия). Было зарегистрировано поведение со склонностью к азартным играм и повышение либидо, включая гиперсексуальность (см. раздел «Особые указания»).

Синдром дофаминовой дисрегуляции.

*Нарушения со стороны нервной системы*

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

Нечасто: головная боль.

Применение препарата Мадопар сопровождается развитием сонливости и, очень редко, ярко выраженной дневной сонливостью и эпизодами внезапного засыпания (см. раздел «Особые указания»).

При приеме высоких доз или на более поздних этапах лечения у пациентов с болезнью Паркинсона могут наблюдаться непроизвольные движения (например, по типу хорей или атетоза). Как правило, это явление можно облегчить или полностью устранить путем снижения дозы.

При продолжительном лечении возможны колебания терапевтического ответа, включая эпизоды «застывания», ослабление эффекта к концу периода действия дозы (феномен «истощения»), феномен «включения-выключения», которые обычно можно устранить или облегчить путем подбора дозы и приема небольших доз через короткие временные интервалы. Впоследствии возможно вновь увеличить дозу с целью усиления терапевтического эффекта. Наблюдались единичные случаи нарушений или потери вкусовых ощущений.

*Пациенты с синдромом «беспокойных» ног*

Наиболее часто встречающимся нежелательным эффектом продолжительного применения дофаминергических препаратов является ухудшение состояния пациента, выражающееся в смещении времени проявления симптомов с вечернего/ночного на дневное и вечернее время перед применением следующей вечерней дозы.

#### *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*

Нечасто: аритмии, ортостатическая гипотензия. Как правило, проявления ортостатической гипотензии можно облегчить путем снижения дозы препарата Мадопар.

#### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Нечасто: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея и сухость во рту.

Указанные побочные эффекты, проявляющиеся, как правило, на ранних этапах лечения, можно контролировать, если принимать препарат Мадопар с пищей (вместе с достаточным количеством пищи или жидкости) или путем постепенного увеличения дозы.

#### *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Редко: аллергические реакции (зуд, сыпь).

#### *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Возможно незначительное изменение цвета мочи (как правило, приобретает красный оттенок и темнеет при отстаивании).

#### *Лабораторные и инструментальные данные*

Возможно временное повышение активности «печеночных» трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)) и щелочной фосфатазы. Наблюдалось повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, повышение концентрации азота мочевины крови.

Кроме того, возможно изменение цвета или окрашивание биологических жидкостей или тканей, в частности, слюны, языка, зубов или слизистой оболочки полости рта.

### **Передозировка**

Симптомы, упомянутые в разделе «Побочное действие», но в более выраженной форме: со стороны сердечно-сосудистой системы (аритмии), психической сферы (спутанность сознания, бессонница), со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и рвота), патологические непроизвольные движения.

При приеме капсул с модифицированным высвобождением (Мадопар ГСС «125»)

возникновение симптомов передозировки может наступать позднее из-за замедленного

всасывания активных веществ в желудке.

Терапия: необходимо контролировать жизненно важные функции.

Симптоматическая терапия: дыхательные analeптики, антиаритмические средства, в соответствующих случаях - нейролептики.

При применении капсул с модифицированным высвобождением активных веществ (Мадопар ГСС «125») следует предотвратить дальнейшую абсорбцию препарата.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### ***Фармакокинетические взаимодействия***

*Тригексифенидил* (антихолинергический препарат) уменьшает скорость, но не степень всасывания леводопы. Назначение тригексифенидила вместе с Мадопаром ГСС «125» не влияет на фармакокинетику леводопы.

*Антациды* снижают степень всасывания леводопы на 32% при назначении с Мадопаром ГСС «125».

*Сульфат железа* снижает максимальные концентрации и AUC леводопы в плазме на 30-50%, что является клинически значимым изменением у некоторых, но не всех пациентов.

*Метоклопрамид* увеличивает скорость всасывания леводопы.

При одновременном применении леводопы и домперидона возможно повышение биодоступности леводопы за счет стимуляции опорожнения желудка.

### ***Фармакодинамические взаимодействия***

*Нейролептики, опиаты и антигипертензивные препараты, содержащие резерпин,* подавляют действие Мадопара.

*Ингибиторы MAO.* Если Мадопар назначают пациентам, получающим необратимые неселективные ингибиторы MAO, то от прекращения приема ингибитора MAO до начала приема Мадопара должно пройти не менее двух недель (см. раздел «Противопоказания»). Однако селективные ингибиторы MAO-B (такие как селегилин или разагилин) и селективные ингибиторы MAO-A (такие как моклобемид) можно назначать пациентам, принимающим Мадопар. При этом рекомендуется скорректировать дозу леводопы в зависимости от индивидуальной потребности пациента в плане эффективности и переносимости. Сочетание ингибиторов MAO-A и MAO-B эквивалентно приему неселективного ингибитора MAO, поэтому подобная комбинация не должна назначаться одновременно с Мадопаром.

*Симпатомиметики* (адреналин, норадреналин, изопротеренол, амфетамин). Мадопар не следует назначать одновременно с симпатомиметиками, поскольку леводопа может потенцировать их действие. Если одновременный прием все же обязателен, очень важен тщательный контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы и при необходимости уменьшение дозы симпатомиметиков.

*Противопаркинсонические средства.* Возможно комбинированное применение препарата с другими противопаркинсоническими средствами (антихолинергическими, амантадином, селегилином, бромокриптином, агонистами дофамина), однако это может усиливать желательные и нежелательные эффекты. Может потребоваться уменьшение дозы Мадопара или другого препарата. Если к лечению добавляют ингибитор катехол-о-метилтрансферазу /КОМТ/, может потребоваться уменьшение дозы Мадопара. При начале терапии Мадопаром, антихолинергические препараты не следует отменять резко, поскольку леводопа начинает действовать не сразу.

Леводопа может повлиять на результаты лабораторного определения катехоламинов, креатинина, мочевой кислоты и глюкозы, возможен ложноположительный результат пробы Кумбса, а также анализа мочи на кетоновые тела.

У пациентов, получающих Мадопар, прием препарата одновременно с богатой белками пищей может нарушить всасывание леводопы из желудочно-кишечного тракта.

Одновременное применение антипсихотических препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы (в частности антагонистов D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов), может нивелировать противопаркинсоническое действие леводопы и бенсеразида. Леводопа, в свою очередь, может снизить антипсихотический эффект данных препаратов. Таким образом, при одновременном их применении следует соблюдать осторожность.

*Общая анестезия с галотаном.* Прием Мадопара должен быть отменен за 12-48 часов перед оперативным вмешательством, поскольку у пациента, получающего Мадопар, во время галотанового наркоза могут возникнуть колебания артериального давления и аритмии.

### **Особые указания**

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



Пациентам с открытоугольной глаукомой рекомендуется регулярно измерять внутриглазное давление, поскольку теоретически леводопа может повысить внутриглазное давление.

Побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, возможные на начальной стадии лечения, можно в значительной степени устранить, если принимать Мадопар с небольшим количеством пищи или жидкости, а так же если увеличивать дозу медленно. Следует соблюдать осторожность при язвенной болезни желудка или остеомалации в анамнезе.

У пациентов с инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца или аритмией в анамнезе необходимо регулярно оценивать функцию сердца (в частности, с помощью электрокардиографии (ЭКГ)).

В ходе лечения нужно контролировать функцию печени и почек, формулу крови.

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

Препарат Мадопар не должен применяться у пациентов со злокачественной меланомой (в том числе, в случае предполагаемого диагноза, наличия не диагностированных образований кожи или при злокачественной меланоме в анамнезе).

При одновременном применении с пиридоксином (витамином В6) в дозе 50-100 мг/сут эффект леводопы может быть снижен. При одновременном применении леводопы и ингибитора декарбоксилазы снижения эффекта не наблюдалось. Препарат Мадопар можно применять в комбинации с препаратами, содержащими малые дозы витамина В6.

При необходимости проведения хирургического вмешательства с общей анестезией терапию Мадопаром следует продолжать вплоть до операции, за исключением общей анестезии с галотаном. Поскольку у пациента, получающего Мадопар, во время галотанового наркоза могут возникнуть колебания артериального давления и аритмии, прием Мадопара должен быть отменен за 12-48 часов перед оперативным вмешательством. После операции лечение возобновляют, постепенно повышая дозу до прежнего уровня.

Следует избегать применения галотанового или циклопропанового наркоза для проведения хирургических операций у пациентов, которые не прекратили прием препарата Мадопар (например, в неотложных случаях).

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

Депрессия может быть как клиническим проявлением основного заболевания (болезнь Паркинсона, синдром «беспокойных ног»), так и может возникнуть на фоне терапии Мадопаром. Пациента следует тщательно наблюдать в плане возможного появления психических побочных реакций.

На фоне приема препарата Мадопар возможно возникновение сонливости и, в редких случаях, эпизодов внезапного засыпания. Эпизоды внезапного засыпания могут возникнуть при отсутствии предварительной сонливости или других признаков. Пациенты могут не осознавать, что у них развился эпизод внезапного засыпания, поэтому их следует предупредить о возможном риске (см. «Влияние на вождение транспортных средств и работу с машинами и механизмами»).

#### *Возможность лекарственной зависимости и злоупотребления*

Синдром дофаминовой дисрегуляции: у небольшого числа пациентов с болезнью Паркинсона отмечено появление поведенческих и когнитивных расстройств в результате неконтролируемого применения возрастающих доз препарата, несмотря на рекомендации врача и значительное превышение терапевтических доз препарата.

#### *Дофаминергические препараты*

У пациентов, принимающих агонисты дофаминовых рецепторов для лечения болезни Паркинсона, отмечены случаи патологического влечения к азартным играм, усиления либидо и гиперсексуальности. Подтверждения существования причинно-следственной связи между приемом препарата Мадопар, который не относится к агонистам дофаминовых рецепторов, и этими явлениями нет. Однако при назначении препарата Мадопар следует помнить о возможности возникновения данных явлений, поскольку Мадопар является дофаминергическим препаратом.


## **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

При возникновении сонливости или эпизода внезапного засыпания в анамнезе следует отказаться от вождения автомобиля или работы с машинами и механизмами. При появлении этих симптомов следует рассмотреть возможность снижения дозы или отмены терапии.

Пациентам, у которых возникла сонливость и/или эпизоды внезапного засыпания во время применения препарата Мадопар, следует запретить управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими концентрации внимания (в частности работать с механизмами), так как это может подвергнуть их или окружающих опасности получения тяжелых травм или смерти, о чем пациентов следует проинформировать заблаговременно.

## **Форма выпуска**

Таблетки диспергируемые 100 мг + 25 мг, капсулы 100 мг + 25 мг, таблетки 200 мг + 50 мг, капсулы с модифицированным высвобождением (капсулы ГСС) 100 мг + 25 мг

По 100 капсул или таблеток 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 инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

## **Срок годности**

Таблетки диспергируемые, капсулы, капсулы ГСС – 3 года.

Таблетки – 4 года.

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

## **Условия хранения**

Таблетки диспергируемые, таблетки – при температуре не выше 25°C в плотно закрытом флаконе.

Капсулы, капсулы ГСС – при температуре не выше 30°C в плотно закрытом флаконе.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Владелец Регистрационного удостоверения**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

**Производитель таблеток**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

**Производитель таблеток диспергируемых, таблеток, капсул, капсул ГСС**

Рош С.п.А., Италия

Roche S.p.A., Via Morelli 2, 20090 Segrate, Milano, Italy

*Претензии потребителей направлять в компанию ЗАО «Рош-Москва» по адресу:*

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

*или через форму обратной связи на сайте:*

[www.roche.ru](http://www.roche.ru)