МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
МАДОПАР® ГСС «125»

Регистрационный номер

П N014074/01

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014074/01- 050320
СОГЛАСОВАНО

Торговое наименование

Мадопар® ГСС «125»

Международное непатентованное или группировочное наименование

Леводопа + [Бенсеразид]

Лекарственная форма

Капсулы с модифицированным высвобождением

Состав

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 (Е132) 0.09 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0.53 мг, титана диоксид (Е171) 0.31 мг, желатин 25.3 мг; корпус – краситель индигокармин (Е132) 0.02 мг, титана диоксид (Е171) 0.92 мг, желатин – 38.3 мг;

чернила для нанесения надписи на капсуле: шеллак, калия гидроксид, краситель железа оксид красный (Е172); допускается использование готовых чернил TEKPRINT SW-1102.

Описание

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 ног»

Болезнь Паркинсона

Дофамин, являющийся нейромедиатором в головном мозге, у пациентов 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.

Препарат Мадопар® ГСС «125» 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 препарата Мадопар® «125» и таблетки препарата 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 препарата Мадопар® «125» и таблетки препарата Мадопар® «250» биоэквивалентны при приеме в одинаковой молярной дозе. Абсолютная биодоступность леводопы в капсулах препарата Мадопар® «125» и таблетках препарата 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%.

Препарат Мадопар® быстродействующие таблетки (диспергируемые) «125»

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

Капсулы с модифицированным высвобождением препарата Мадопар® ГСС «125»

Препарат Мадопар® ГСС «125» обладает иными фармакокинетическими свойствами, чем вышеуказанные формы выпуска. Действующие вещества высвобождаются в желудке медленно. Максимальная концентрация в плазме составляет 20-30% от таковой после приема капсул препарата Мадопар® «125» и таблеток препарата 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 препарата Мадопар® «125» и таблеток препарата Мадопар® «250», что свидетельствует о непрерывном модифицируемом высвобождении. Биодоступность препарата Мадопар® ГСС «125» составляет 50-70% от биодоступности капсул препарата Мадопар® «125» и таблеток препарата 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 препарата Мадопар® ГСС «125».

Распределение

Леводопа проникает через слизистую стенку желудка и 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 препарата Мадопар® ГСС «125», 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 фенолкарбоксильных 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, почками (64%) и, в меньшей степени, через кишечник (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.

Препарат 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».

Препарат 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»

Лечение 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.

Злокачественная меланома (в том числе, в случае предполагаемого диагноза, наличия не диагностированных образований кожи или при злокачественной меланоме в анамнезе).

Декомпенсированные нарушения функции эндокринных органов.

Нарушение функции печени, тяжелое нарушение функции почек (за исключением применения у пациентов с синдромом «беспокойных ног», получающих диализ), заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, психические заболевания с психотическим компонентом, закрытоугольная глаукома.

Препарат Мадопар® ГСС «125» не следует применять в комбинации с неселективными ингибиторами моноаминооксидазы (МАО) или при сочетании ингибиторов МАО-А и МАО-В из-за возможного риска развития гипертонического криза.

Возраст моложе 25 лет (должно завершиться формирование скелета).

Беременность и период грудного вскармливания. Препарат Мадопар® ГСС «125» противопоказан женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом, не

использующим надежные методы контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

С осторожностью

Язвенная болезнь желудка, остеомаляция в анамнезе.

Одновременное применение антипсихотических препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы (в частности, антагонистов D2-дофаминовых рецепторов).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Перед началом применения леводопы + бенсеразида рекомендуется провести тест для исключения возможной беременности. Леводопа + бенсеразид абсолютно противопоказана при беременности и женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом, 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.

Применение леводопы + бенсеразида в ходе родов и родоразрешения не изучалось.

Грудное вскармливание

Профиль безопасности леводопы + бенсеразида в период грудного вскармливания не изучался. В случае необходимости приема леводопы + бенсеразида в период грудного вскармливания, следует прекратить кормление грудью, вследствие отсутствия достоверных данных о проникновении бенсеразида в грудное молоко. Нельзя исключить опасность неправильного развития скелета у новорожденного.

Фертильность

Исследования влияния леводопы + бенсеразида на фертильность не проводились.

Контрацепция

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом должны использовать высокоэффективные методы контрацепции при применении леводопы + бенсеразида.

Способ применения и дозы

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

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

Препарат 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

Внутрь, не менее чем за 30 минут до или через 1 час после еды. Данный способ применения позволит избежать конкурентного влияния на поглощение леводопы со стороны белка, поступающего с едой (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), и будет способствовать более быстрому началу действия препарата.

Стандартный режим дозирования

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

Начальная терапия

На ранней стадии болезни Паркинсона рекомендуется начинать лечение с приема 62.5 мг (50 мг леводопы + 12.5 мг бенсеразида) в виде ½ таблетки препарата Мадопар® быстродействующие таблетки (диспергируемые) «125» или ¼ таблетки препарата Мадопар® «250», 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 препарата Мадопар® ГСС «125» или препарат Мадопар® быстродействующие таблетки (диспергируемые) «125» на капсулы препарата Мадопар® «125» и таблетки препарата Мадопар® «250».

Синдром «беспокойных ног»

Максимально допустимая доза в сутки – 500 мг подходящей формы препарата Мадопар® (400 мг леводопы + 100 мг бенсеразида).

За 1 ч до сна с низкобелковой пищей. Перед применением подходящей формы препарата

Мадопар® следует воздержаться от приема пищи, богатой белком.

Идиопатический синдром «беспокойных ног» с нарушениями засыпания

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

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

Идиопатический синдром «беспокойных ног» с нарушениями засыпания и сна

Начальная доза: 1 капсула препарата Мадопар® ГСС «125» и 1 капсула препарата Мадопар® «125» за 1 час до сна. При недостаточном эффекте рекомендуется увеличить дозу препарата Мадопар® 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 препарата Мадопар® быстродействующие таблетки (диспергируемые) «125» или 1 капсула препарата Мадопар® «125», максимально допустимая суточная доза - 500 мг (400 мг леводопы + 100 мг бенсеразида) препарата.

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

125 мг подходящей формы препарата Мадопар® (1 таблетка препарата Мадопар® быстродействующие таблетки (диспергируемые) «125» или 1 капсула препарата Мадопар® «125») за 30 минут до начала диализа.

Режим дозирования в особых случаях

Болезнь Паркинсона

Препарат Мадопар® ГСС «125» можно комбинировать с другими противопаркинсоническими средствами, по мере продолжения лечения может возникнуть необходимость в уменьшении дозы других препаратов или их постепенной отмене.

Препарат 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 препарата Мадопар® ГСС «125».

Переход на препарат Мадопар® ГСС «125» лучше начинать с утренней дозы, сохраняя суточную дозу и схему приема препарата Мадопар® «125» или препарата Мадопар® «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 препарат Мадопар® ГСС «125» начинает действовать несколько позже. Клинического эффекта можно достичь быстрее, назначив препарат Мадопар® ГСС «125» вместе с капсулами препарата Мадопар® «125» или таблетками диспергируемыми препарата Мадопар® быстродействующие таблетки (диспергируемые) «125». Это может оказаться особенно полезным в случае первой утренней дозы, которая должна быть несколько выше, чем последующие. Индивидуальную дозу препарата Мадопар® 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 препарата Мадопар® ГСС «125» до 250 мг (2 капсулы) перед отходом ко сну.

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

Если препарат 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 средней степени тяжести коррекции дозы не требуется.

У пациентов с печеночной недостаточностью профиль эффективности и безопасности препарата Мадопар® ГСС «125» не установлен (см. раздел «Противопоказания»).

Препарат Мадопар® ГСС «125» 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) препарата.

При нарастании клинической симптоматики следует уменьшить дозу препарата или постепенно отменить препарат и назначить другую терапию.

Побочное действие

Частота и степень тяжести нежелательных реакций (НР), наблюдавшихся в ходе клинических исследований у пациентов с синдромом «беспокойных» ног, были ниже, чем у пациентов с болезнью Паркинсона, получавших леводопу + бенсеразид в стандартном режиме дозирования.

Для описания частоты НР используется следующая классификация: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100 и <1/10), нечастые (≥1/1000 и <1/100), редкие (≥1/10000 и <1/1000), очень редкие (<1/10000) и частота неизвестна (не может быть рассчитана на основании имеющихся данных).

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 НР, которые встречались в группе лечения более одного раза. НР перечислены в Таблице 1 с использованием терминологии медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA).

Таблица 1. НР, наблюдавшиеся у пациентов при терапии леводопой/бенсеразидом при лечении синдрома «беспокойных ног».

Нежелательная реакция	**Частота**
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Фебрильная инфекция	Часто
Ринит	Часто
Бронхит	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Часто
Ухудшение СБН*	Часто
Головокружение	Часто

Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта	
Сухость во рту	Часто
Диарея	Часто
Тошнота	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	
Изменения показателей ЭКГ**	Часто
Повышение артериального давления	Часто

* Синдром «беспокойных» ног

** Нарушения сердечного ритма

Пострегистрационное применение

НР, перечисленные ниже, были выявлены в ходе пострегистрационного применения леводопы + бенсеразида на основе спонтанных сообщений и литературных обзоров.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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

При применении леводопы + бенсеразида наблюдалось повышение концентрации 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 леводопы + бенсеразида возможно развитие депрессии, сопровождающейся суицидальными мыслями, которая также может быть обусловлена основным заболеванием.

При применении леводопы + бенсеразида 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 леводопу + бенсеразид, возможно обострение синдрома «беспокойных» ног.

Нечасто: головная боль.

Применение леводопы + бенсеразида 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 хореи 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 леводопы + бенсеразида.

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 леводопу + бенсеразид с низкобелковой пищей

или жидкостью, 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 (препарат Мадопар® ГСС «125») возникновение симптомов передозировки может наступать позднее из-за замедленного всасывания действующих веществ в желудке.

Терапия: необходимо контролировать жизненно важные функции.

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

При применении капсул с модифицированным высвобождением действующих веществ (препарат 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 леводопой + бенсеразидом не влияет на фармакокинетику леводопы.

Антациды снижают степень всасывания леводопы на 32% при назначении с леводопой + бенсеразидом.

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 увеличения всасывания леводопы в кишечнике.

Фармакодинамические взаимодействия

Нейролептики, опиаты и антигипертензивные препараты, содержащие резерпин, подавляют действие леводопы + бенсеразида.
Ингибиторы МАО. Если леводопу + бенсеразид назначают пациентам, получающим необратимые неселективные ингибиторы МАО, то от прекращения приема ингибитора МАО до начала приема леводопы + бенсеразида должно пройти не менее двух недель (см. раздел «Противопоказания»). Однако селективные ингибиторы МАО-В (такие как селегилин или разагилин) и селективные ингибиторы МАО-А (такие как моклобемид) можно назначать пациентам, принимающим леводопу + бенсеразид. При этом рекомендуется скорректировать дозу леводопы в зависимости от индивидуальной потребности пациента в плане эффективности и переносимости. Сочетание ингибиторов МАО-А и МАО-В эквивалентно приему неселективного ингибитора МАО, поэтому подобная комбинация не должна назначаться одновременно с леводопой + бенсеразидом.
Симпатомиметики (адреналин, норадреналин, изопротеренол, амфетамин). Леводопу + бенсеразид 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 леводопы + бенсеразида или другого препарата. Если к лечению добавляют ингибитор катехол-о-метилтрансферазу /КОМТ/, может потребоваться уменьшение дозы леводопы + бенсеразида. При начале терапии леводопой + бенсеразидом, антихолинергические препараты не следует отменять резко, поскольку леводопа начинает действовать не сразу.
Леводопа может повлиять на результаты лабораторного определения катехоламинов, креатинина, мочевой кислоты и глюкозурии, возможен ложноположительный результат пробы Кумбса, а также анализа мочи на кетоновые тела.

У пациентов, получающих леводопу + бенсеразид, прием препарата одновременно с богатой белками пищей может нарушить всасывание леводопы из желудочно-кишечного тракта. Леводопа является длинноцепочечной нейтральной аминокислотой и конкурирует с белками, поступающими с пищей, за транспорт через слизистую желудка и гематоэнцефалический барьер.

Одновременное применение антипсихотических препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы (в частности антагонистов D2-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 леводопы + бенсеразида должен быть отменен за 12-48 часов перед оперативным вмешательством, поскольку у пациента, получающего леводопу + бенсеразид, во время галотанового наркоза могут возникнуть колебания артериального давления и аритмии.

Особые указания

Реакции со стороны иммунной системы

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

Реакции со стороны органа зрения

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

Указания по мониторированию пациентов в ходе терапии

Побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, возможные на начальной стадии лечения, можно в значительной степени устранить, если принимать леводопу + бенсеразид с низкобелковой пищей или с небольшим количеством жидкости, а так же если увеличивать дозу медленно.

Следует соблюдать осторожность при язвенной болезни желудка или остеомаляции 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.

Пациентам с сахарным диабетом необходимо часто контролировать концентрацию глюкозы в крови и корригировать дозу гипогликемических препаратов.

Указания, связанные с взаимодействием

При необходимости проведения хирургического вмешательства с общей анестезией терапию леводопой + бенсеразидом следует продолжать вплоть до операции, за исключением общей анестезии с галотаном. Поскольку у пациента, получающего леводопу + бенсеразид, во время галотанового наркоза могут возникнуть колебания артериального давления и аритмии, прием леводопы + бенсеразида 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 леводопы + бенсеразида (например, в неотложных случаях).

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. Леводопу + бенсеразид можно применять в комбинации с препаратами, содержащими малые дозы витамина В6.

Реакции со стороны нервной системы и психики

Леводопу + бенсеразид 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 леводопы + бенсеразида 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 леводопой + бенсеразидом. Пациента следует тщательно наблюдать в плане возможного появления психических побочных реакций.

На фоне приема леводопы + бенсеразида 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. раздел «Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами»).

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 расстройства контроля побуждения, такие как патологическое влечение к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность. Подтверждения существования причинно-следственной связи между приемом леводопы + бенсеразида, которые не относятся к агонистам дофаминовых рецепторов, и этими явлениями нет. Однако при назначении леводопы + бенсеразида следует помнить о возможности возникновения данных явлений, поскольку леводопа + бенсеразид является дофаминергическим препаратом.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

Попадание леводопы + бенсеразида в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать леводопу + бенсеразид с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Неиспользованный препарат или расходные материалы необходимо утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Леводопа + бенсеразид может оказывать значимое влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

При возникновении сонливости или эпизода внезапного засыпания в анамнезе следует отказаться от управления транспортными средствами и механизмами, так как это может подвергнуть пациентов или окружающих опасности получения тяжелых травм или смерти. Кроме того, при появлении этих симптомов следует рассмотреть возможность снижения дозы или отмены терапии.

Форма выпуска

Капсулы с модифицированным высвобождением (капсулы ГСС) 100 мг + 25 мг

По 100 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 Roche. Свободное пространство во флаконе заполнено ватой или другим уплотняющим материалом. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

Срок годности

3 года.

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

Условия хранения

При температуре не выше 30°С в плотно закрытом флаконе.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

Производитель

Делфарм Милано С.р.Л., Италия

Delpharm Milano S.r.l., Via Carnevale 1, 20090 Segrate, Milano, Italy

Организация, принимающая претензии от потребителей

Претензии потребителей направлять в компанию АО «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

Н.Н. Назарова

Руководитель отдела регистрации и обеспечения качества ЛС