

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
18.12.2015 р. № 880
Ресстраційне посвідчення
№ UA/11355/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
30.08.2019 № 1925

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МАДОПАР®
(MADOPAR®)

Склад:

діючі речовини: леводопа, бенсеразид;

1 таблетка містить леводопи 200 мг та бенсеразиду 50 мг у формі бенсеразиду гідрохлориду 57 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421); кальцію гідрофосфат безводний; целюлоза мікрокристалічна; крохмаль кукурудзяний прежелатинізований; кросповідон, тип В; етилцелюлоза; заліза оксид червоний (Е 172); кремнію діоксид колоїдний безводний; натрію докузат; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки циліндричні двоопуклі, блідо-червоного кольору з незначними вкрапленнями. На таблетці зверху нанесено відбиток ROCHE з шестикутником (гексагон) та хрестоподібна риска, знизу – хрестоподібна риска.

Фармакотерапевтична група.

Протипаркінсонічні препарати. Допамінергічні засоби. Леводопа з інгібітором декарбоксилази.

Код АТХ N04B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Допамін, нестача утворення якого у базальних гангліях спостерігається у хворих на паркінсонізм, є нейромедіатором мозку. Леводопа або L-ДОФА (3,4-дигідрофеніл-аланін) є проміжною речовиною синтезу допаміну. Замісна терапія леводопою у якості пропрепарату застосовується для підвищення рівня допаміну в організмі завдяки властивості добре проникати через гематоенцефалічний бар'єр, на відміну від допаміну. Після того, як леводопа проникає у центральну нервову систему (ЦНС), вона перетворюється у допамін за допомогою декарбоксилази ароматичних L-амінокислот.

Допамінергічна система залучена в патогенез синдрому неспокійних ніг. Таким чином, замісна терапія леводопою ефективна також у пацієнтів із синдромом неспокійних ніг.

Після прийому внутрішньо леводопа швидко декарболізується як у церебральних, так і в екстрацеребральних тканинах з утворенням допаміну. У результаті чого більша частина застосованої леводопи не досягає базальних гангліїв, а периферичний допамін часто спричиняє небажані явища. Саме тому блокування екстрацеребрального декарбоксилювання леводопи є дуже бажаним. Це досягається шляхом одночасного застосування леводопи і бенсеразиду – інгібітора периферичної декарбоксилази.

Препарат Мадопар® є комбінацією цих речовин у відношенні 4:1 (оптимальність цього співвідношення підтверджена у клінічних дослідженнях і при терапевтичному застосуванні) і тому має, при значно кращій переносимості, таку ж ефективність, як леводопа, що застосовується у більш високих дозах.

Комбіноване застосування леводопи та бенсеразиду, таким чином, надає можливість компенсувати дефіцит допаміну у головному мозку.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Леводопа і бенсеразид всмоктуються здебільшого (66-74%) у верхніх відділах тонкого кишечника. Абсорбція однорідна і не залежить від місця. Пік концентрації леводопи у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину після прийому препарату.

Абсолютна біодоступність леводопи після прийому препарату становить 98% (діапазон 74-112%).

Максимальні концентрації леводопи у плазмі крові і ступінь всмоктування леводопи (AUC) зростають паралельно до дози (у діапазоні доз леводопи від 50 до 200 мг).

Однотимний прийом їжі зменшує швидкість і ступінь всмоктування леводопи. При призначенні препарату Мадопар® з їжею максимальна концентрація леводопи у плазмі крові зменшується на 30% і досягається пізніше. Прийом їжі зменшує ступінь всмоктування леводопи на 15%. Сповільнення спорожнення шлунка також зменшує всмоктування.

Розподіл

Леводопа проходить через гематоенцефалічний бар'єр шляхом насичуваної транспортної системи і не зв'язується з білками плазми крові. Її об'єм розподілу становить 57 л. Площа під кривою «концентрація-час» (AUC) для леводопи у спинномозковій рідині становить 12% від такої у плазмі крові.

При прийомі у терапевтичних дозах бенсеразид не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, на відміну від леводопи. Він накопичується в основному у нирках, легенях, тонкому кишечнику і печінці.

Метаболізм

Леводопа метаболізується двома основними шляхами (декарбоксілювання і О-метилування) і двома побічними шляхами (трансамінування і окиснення).

Декарбоксилаза ароматичних амінокислот перетворює леводопу в допамін. Основними кінцевими продуктами цього шляху обміну є гомованілінова і дигідроксифенілоцтова кислоти.

Катехол-О-метилтрансфераза метилує леводопу з утворенням 3-О-метилдопи. Період напіввиведення цього основного метаболіту з плазми крові становить 15-17 годин і у пацієнтів з паркінсонізмом, які отримують терапевтичні дози препарату Мадопар®, відбувається його накопичення.

Зменшення периферичного декарбоксілювання леводопи при сумісному призначенні з бенсеразидом призводить до більш високих концентрацій леводопи у плазмі крові і 3-О-метилдопи і більш низьких концентрацій катехоламінів (допаміну і норадреналіну) і фенолкарбоксильних кислот (гомованілінової кислоти, дигідроксифенілоцтової кислоти). У слизовій оболонці кишечника і печінці бенсеразид гідроксильується з утворенням тригідроксibenзилгідразину. Цей метаболіт є потужним інгібітором декарбоксилази ароматичних амінокислот.

Виведення

При периферичному інгібуванні декарбоксилази леводопою період напіввиведення леводопи становить 1,5 години. Період напіввиведення дещо довший (приблизно на 25%) у пацієнтів літнього віку (віком 65-78 років) з хворобою Паркінсона. Кліренс леводопи становить приблизно 430 мл/хв.

Бенсеразид майже повністю елімінується у формі метаболітів. Метаболіти виводяться головним чином із сечею (64%) і меншою мірою – з калом (24%).

Фармакокінетика в особливих групах.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Леводопа і бенсеразид добре метаболізуються, і менше ніж 10% леводопи виводиться з сечею у незміненому вигляді. Таким чином, пацієнтам із порушенням функції нирок легкого чи помірного ступеня тяжкості корекція дози не потрібна.

Немає даних про фармакокінетику леводопи у пацієнтів із порушенням функції нирок.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Леводопа в основному метаболізується декарбоксилазою ароматичних амінокислот, яка у великих кількостях присутня у печінці, кишковому тракті, нирках і серці.

Немає даних про фармакокінетику леводопи у пацієнтів із порушенням функції печінки.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку (65-78 років) з хворобою Паркінсона період напіввиведення і АUC леводопи збільшуються на 25% порівняно з молодшими пацієнтами (34-64 роки), що не є клінічно значущою зміною і не відображається на режимі дозування при всіх показаннях.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування усіх форм паркінсонізму, крім паркінсонізму лікарського походження.

Лікування ідіопатичного та симптоматичного синдрому неспокійних ніг.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до леводопи, бенсеразиду або до будь-якого з компонентів препарату.

Хворим, які приймають препарат Мадопар[®], не можна застосовувати одночасно неселективні інгібітори MAO та поєднання селективних інгібіторів MAO-A та MAO-B, оскільки така комбінація еквівалентна неселективному пригніченню MAO. Можливе одночасне застосування з препаратом Мадопар[®] селективних інгібіторів MAO-B селегіліну та разагаліну, селективних інгібіторів MAO-A (наприклад моклобеміду).

Препарат Мадопар[®] не можна призначати при наявності декомпенсованих ендокринних, ниркових (за виключенням пацієнтів із синдромом неспокійних ніг, які знаходяться на діалізі), печінкових або серцевих захворювань, а також психічних захворювань з психотичним компонентом.

Препарат Мадопар[®] не можна призначати хворим віком до 25 років (ріст кісток має завершитися).

Препарат Мадопар[®] протипоказаний пацієнтам із закритокутовою глаукомою.

Препарат Мадопар[®] протипоказаний вагітним жінкам та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують надійні методи контрацепції. Якщо під час лікування препаратом Мадопар[®] настає вагітність, препарат слід негайно відмінити за рекомендацією лікаря (див. розділ «Особливості застосування»). Рішення стосовно схеми відміни препарату слід приймати індивідуально.

Існує підозра, що леводопа може спровокувати активність злоякісної меланоми. Саме тому препарат Мадопар[®] не слід призначати хворим на злоякісну меланому або пацієнтам зі злоякісною меланомою в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетичні взаємодії

Тригексифеніділ (антихолінергічний препарат) при одночасному застосуванні з препаратом Мадопар[®] зменшує швидкість, але не ступінь всмоктування леводопи.

Антациди знижують ступінь всмоктування леводопи на 32% при призначенні з препаратом Мадопар[®].

Сульфат заліза знижує максимальні концентрації (C_{max}) та АUC леводопи на 30-50%, що є клінічно значущою зміною у деяких, але не в усіх пацієнтів.

Метоклопрамід збільшує швидкість всмоктування та максимальну концентрацію (C_{\max}) леводопи.

Домперидон може збільшувати біодоступність леводопи шляхом стимуляції спорожнення шлунка.

Фармакодинамічні взаємодії

Препарат Мадопар® не можна застосовувати одночасно з неселективними необоротними інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

Якщо препарат Мадопар® призначати пацієнтам, які отримують необоротні неселективні інгібітори МАО, то від припинення прийому інгібіторів МАО до початку прийому препарату Мадопар® має пройти не менше 2-х тижнів (див. розділ «Протипоказання»). Інакше існує ризик виникнення гіпертонічного кризу. Однак селективні інгібітори МАО-В (такі як селегілін і разагілін) і селективні інгібітори МАО-А (такі як моклобемід) можна призначити пацієнтам, які отримують препарат Мадопар®. При цьому рекомендується з обережністю коригувати дозу препарату Мадопар® залежно від ефективності і переносимості. Поєднання селективних інгібіторів МАО-А і МАО-В еквівалентне прийому неселективного інгібітору МАО, тому подібну комбінацію не слід призначати одночасно з препаратом Мадопар® (див. розділ «Протипоказання»).

Препарат Мадопар® не слід призначати одночасно з симпатоміметиками (адреналін, норадреналін, ізопротеренол, амфетамін, що стимулюють симпатичну нервову систему), оскільки він може потенціювати їх дію. Якщо одночасне застосування визнано необхідним, слід регулярно контролювати стан серцево-судинної системи і при необхідності знижувати дозу симпатоміметиків.

Через можливу адитивну дію препарату Мадопар® при одночасному застосуванні гіпотензивних засобів, слід регулярно контролювати артеріальний тиск.

Нейролептики, опіати та антигіпертензивні препарати, що містять резерпін, пригнічують дію препарату Мадопар®.

Вітамін В₆ у добовій дозі 50-100 мг може нейтралізувати дію леводопи. Даний антагонізм не має місця при сумісному застосуванні леводопи з інгібіторами декарбоксилази. Тому препарат Мадопар® можна призначати разом із полівітамінними препаратами, які містять низьку дозу вітаміну В₆, але не з препаратами, що містять високу дозу вітаміну В₆.

Допускається комбіноване застосування препарату з іншими засобами (антихолінергічними засобами, амантадином, селегіліном, бромокриптином та агоністами допаміну), однак це може посилити не тільки бажані, а й небажані ефекти. Може виникнути необхідність зниження дози препарату Мадопар® чи іншого препарату. Якщо для лікування додають інгібітор катехол-О-метилтрансферазу (КОМТ), може виникнути потреба зниження дози препарату Мадопар®. Такий досвід є при одночасному застосуванні препарату Мадопар® і толкапону. На початку терапії препаратом Мадопар® антихолінергічні препарати не слід відмінити різко, оскільки леводопа розпочинає діяти не одразу.

Леводопа може вплинути на результати лабораторних тестів для катехоламінів, кетонових тіл, креатиніну, сечової кислоти, глюкози. Леводопа може впливати на лабораторні тести щитовидної залози з протиреліном. Тест Кумбса може дати хибно-позитивний результат у пацієнтів, що приймають препарат Мадопар®.

У пацієнтів, які отримують препарат Мадопар®, прийом препарату одночасно з багатою білками їжею може порушити ефект препарату.

Одночасне введення нейролептиків з властивостями блокування допамін-рецепторів, зокрема антагоністів D₂-рецепторів, може спричинити протидію антипаркінсонічного ефекту леводопа-бенсеразиду. Леводопа може зменшити антипсихотичні ефекти цих препаратів. Комбіноване призначення цих препаратів повинно призначатися з обережністю.

Загальна анестезія з галотаном: прийом препарату Мадопар® слід відмінити за 12-48 годин перед оперативним втручанням, оскільки у пацієнта, який отримує

препарат Мадопар[®], під час галотанового наркозу можуть виникнути коливання артеріального тиску та/або аритмії.

Інформація щодо анестезії з іншими анестетиками викладена у розділі «Особливості застосування».

Особливості застосування.

Загальні.

У пацієнтів із підвищеною чутливістю можливий розвиток реакцій гіперчутливості.

Допамінергічні лікарські засоби.

Випадки неконтрольованої імпульсивності (нездатність протистояти раптовим імпульсам), патологічна схильність до азартних ігор, підвищення лібідо, гіперсексуальність, аддиктивні порушення поведінки та обсесивно-компульсивна поведінка, які виникли у пацієнтів із хворобою Паркінсона, які отримували лікування допамінергічними засобами, у тому числі препаратом Мадопар[®]. Вказані симптоми в основному спостерігалися при застосуванні високих доз і в цілому відповідали на зниження дози або відміну лікування.

Причинний зв'язок між прийомом препарату Мадопар[®] та вказаними симптомами не встановлений, оскільки препарат не є агоністом допаміну. Однак рекомендується проявляти обережність, оскільки препарат Мадопар[®] є допамінергічним лікарським засобом.

В результаті надмірного застосування препарат Мадопар[®] може викликати синдром дисрегуляції допаміну.

Хворим із відкритокутовою глаукомою рекомендується регулярно проводити контроль внутрішньоочного тиску, оскільки теоретично леводопа може підвищити внутрішньоочний тиск.

Депресія може бути як клінічним проявом основного захворювання, так і може виникати на тлі лікування препаратом Мадопар[®]. Необхідний ретельний нагляд за пацієнтами з високим ризиком розвитку депресії (у групах ризику пацієнтів літнього віку та/або з наявністю таких розладів в анамнезі).

Препарат Мадопар[®] не можна застосовувати пацієнтам зі злоякісною меланою (при припущенні на вказаний діагноз, при недиагностованих пошкодженнях та злоякісній меланомі в анамнезі).

При необхідності проведення хірургічного втручання із загальною анестезією терапію препаратом Мадопар[®] необхідно продовжувати до операції, за винятком загальної анестезії з галотаном. Оскільки у пацієнтів, які отримують препарат Мадопар[®], під час галотанового наркозу можуть виникати коливання артеріального тиску та/чи аритмії, прийом препарату Мадопар[®] слід відмінити за 12-48 годин перед оперативним втручанням. Після операції лікування слід відновити, поступово підвищуючи дозу до попереднього рівня.

Слід уникати анестезії циклопропаном та галотаном хворим, для яких неможлива відміна препарату Мадопар[®] (наприклад, при екстрених хірургічних втручаннях).

Під час фази титрування слід перевіряти формулу крові і функції печінки. Пацієнтам із цукровим діабетом необхідно часто визначати рівень глюкози в крові і коригувати дозування гіпоглікемічних засобів залежно від рівня глюкози в крові. У хворих, які мають в анамнезі інфаркт міокарда, коронарну недостатність або аритмію, слід регулярно контролювати параметри серцево-судинної системи (включаючи ЕКГ). Слід бути обережними при лікуванні хворих, які мають в анамнезі виразку шлунка або остеомаляцію.

Препарат Мадопар[®] не можна відмінити різко. Різка відміна препарату може призвести до «злоякісного нейролептичного синдрому» (підвищення температури, ригідність м'язів, а також можливі психічні зміни та підвищення рівня креатинфосфокінази у сироватці крові), який може прийняти форму, що загрожує життю. При виникненні таких симптомів пацієнт має знаходитися під спостереженням лікаря (при необхідності має бути госпіталізований) та отримувати відповідну симптоматичну терапію. Вона

може включати повторне призначення препарату Мадопар® після відповідної оцінки стану пацієнта.

Леводопа може спричиняти виникнення сонливості та у рідкісних випадках – раптові епізоди засинання. Епізоди раптового засинання можуть виникати без попереджувальних ознак або попередньої сонливості та без усвідомлення пацієнтом випадків їх виникнення.

Пацієнтів необхідно проінформувати про такий ризик та заборонити керувати транспортними засобами і працювати з механізмами, якщо вони відчують сонливість або вже мали епізоди раптового засинання. При появі цих симптомів необхідно розглянути можливість зниження дози чи відміни лікування (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

Можливість лікарської залежності та зловживання.

У деяких пацієнтів із хворобою Паркінсона спостерігалася поява поведінкових і когнітивних розладів у результаті неконтрольованого прийому зростаючих доз препарату, незважаючи на рекомендації лікаря, і значного перевищення терапевтичних доз препарату, необхідних для лікування рухових порушень.

Моніторинг лікування.

Під час фази титрування дози необхідно часто контролювати функцію печінки і нирок, формулу крові (надалі щонайменше один раз на рік). Періодичний моніторинг кількості тромбоцитів. У пацієнтів з інфарктом міокарда в анамнезі, серцевою аритмією або ішемічною хворобою серця слід регулярно контролювати параметри серцево-судинної системи та ЕКГ.

Пацієнти з гастроінтестинальною виразкою в анамнезі та пацієнти з остеомаліцією потребують особливо ретельного медичного спостереження. Пацієнтам із відкритокутовою глаукомою слід регулярно проводити контроль внутрішньоочного тиску.

Хворим з цукровим діабетом необхідно часто контролювати рівень глюкози у крові і коригувати дозу гіпоглікемічних препаратів.

Злоякісна меланома.

Епідеміологічні дослідження показали, що пацієнти з хворобою Паркінсона мають вищий ризик розвитку меланоми, ніж населення в цілому (приблизно, у 2-6 разів вище). Незрозуміло, чи цей підвищений ризик спостерігався у зв'язку із хворобою Паркінсона, чи завдяки іншим факторам, таким як використання леводопи у лікуванні хвороби Паркінсона. З цієї причини, пацієнтам та медичним працівникам рекомендовано регулярно контролювати меланому при призначенні препарату Мадопар® для будь-якого показання. В ідеалі, необхідні періодичні обстеження шкіри кваліфікованими спеціалістами (наприклад, дерматологом).

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності: надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Експерименти на тваринах продемонстрували несприятливий вплив на плід, дані контрольованих клінічних досліджень відсутні. Препарат Мадопар® протипоказаний у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують надійні методи контрацепції. Якщо у період лікування настає вагітність, препарат необхідно відмінити відповідно до рекомендацій лікаря (див. розділ «Особливості застосування»). Рішення стосовно схеми відміни препарату слід приймати індивідуально.

Годування груддю.

Леводопа може пригнічувати лактацію. Невідомо, чи секретується бенсеразид у грудне молоко людини. У разі необхідності прийому препарату слід припинити годування

груддю, тому що не можна виключити небезпеку неправильного розвитку скелета у новонароджених.

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

При виникненні сонливості та/чи раптових епізодів засинання під час прийому препарату Мадопар® слід відмовитися від керування автомобілем чи іншої діяльності (наприклад, працювати з механізмами), що може наразити пацієнтів або інших на небезпеку. Пацієнтів слід проінформувати про це та необхідність утримуватись від такої діяльності до тих пір, поки не буде набуто досвід у застосуванні препарату Мадопар®, коли можливо оцінити негативний вплив препарату на виконання діяльності (див. «Особливості застосування»).

Спосіб застосування та дози.

Таблетки можна подрібнювати для полегшення ковтання. Дозування і інтервал між дозами потрібно ретельно титрувати для кожного пацієнта, це відноситься і до пацієнтів літнього віку.

Хвороба Паркінсона

Препарат слід приймати внутрішньо, у разі можливості не менш ніж за 30 хвилин до їди або через 1 годину після їди.

Небажані явища з боку шлунково-кишкового тракту, які в основному виникають на ранніх стадіях лікування, можливо зменшити шляхом прийому препарату Мадопар® під час прийому їжі (наприклад, печиво) чи рідини, або шляхом поступового підвищення дози.

Звичайне дозування

Лікування препаратом Мадопар®, як і всіма препаратами леводопи, слід розпочинати поступово; дози підбирати на кожній стадії хвороби індивідуально і розпочинати з нижчих терапевтичних доз. Тому нижченаведені вказівки щодо дозування слід сприймати як загальні рекомендації.

Початкове лікування

Хворим на ранній стадії хвороби Паркінсона рекомендується розпочинати лікування з прийому 50 мг леводопи + 12,5 мг бенсеразиду 3-4 рази на добу. Після підтвердження переносимості схеми початкового дозування добову дозу поступово збільшують залежно від відповіді пацієнта (наприклад, чотириразові дози на добу замість триразових). Якщо хворий знаходиться під безпосереднім наглядом лікаря, корекція дози може здійснюватися кожні 2-3 дні. Оптимальний ефект досягається у загальному випадку при добовій дозі 300-800 мг леводопи + 75-200 мг бенсеразиду, прийнятій у 3 або більше прийомів.

На підбір оптимальної дози може знадобитися 4-6 тижнів.

Якщо виникає необхідність подальшого збільшення добової дози, це слід робити з перервою в 1 місяць.

Підтримуюче лікування

Середня підтримуюча доза: по ½ таблетки (125 мг) 3-6 разів на добу. Кількість прийомів (не менше 3) і їхній розподіл протягом дня визначають відповідно до індивідуальних потреб хворого.

Дозування в особливих випадках

Дозування потребує ретельного титрування для всіх пацієнтів. Поки не буде досягнуто повного ефекту препарату, хворий може, як і раніше, приймати протипаркінсонічні засоби, які не містять леводопу; при появі ефекту, однак, часто з'являється можливість поступово знижувати їхню дозу.

Пацієнти з паркінсонізмом повинні бути проінформовані, що їх стан може тимчасово погіршитися. Пацієнти, які відчувають значні коливання відповіді протягом дня (феномен «включення – вимикання»), слід призначати менші, більш часті дози, або перевести їх на застосування препарату Мадопар® капсули з модифікованим

вивільненням (див. інструкцію для застосування препарату Мадопар[®], капсули з модифікованим вивільненням).

Пацієнтів необхідно ретельно спостерігати на предмет виникнення можливих небажаних психіатричних симптомів.

Синдром неспокійних ніг (RLS)

Препарат Мадопар[®] приймати за 1 годину перед сном. Щоб запобігти шлунково-кишковим розладам, краще прийняти препарат з невеликою кількістю рідини та печива. Перед застосуванням слід уникати об'ємної, багатої на білок їжі. Як правило, препарат Мадопар[®] слід приймати протягом тривалого періоду. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 500 мг препарату Мадопар[®].

Звичайне дозування

Дозування препарату Мадопар[®] засновано на тяжкості синдрому неспокійних ніг, оптимальний ефект визначається поступовим, індивідуальним титруванням дози.

RLS з порушенням засинання

Якщо інше не передбачено, лікування симптомів, зокрема труднощів із засинанням, починають з дози 125 мг препарату Мадопар[®] ввечері перед сном. Якщо симптоми зберігаються, дозування може бути збільшено до двох доз по 125 мг.

RLS з порушенням засинання та підтримання сну вночі і додатковими симптомами протягом дня

Для симптомів протягом дня можна застосовувати ½ - 1 таблетку по мірі необхідності, враховуючи, що загальна доза протягом 24 годин не повинна перевищувати 500 мг.

Можливе неефективне лікування іноді пов'язане із взаємодією з їжею.

RLS внаслідок залежності від діалізу ниркової недостатності

Пацієнтам на діалізі з уремічними симптомами неспокійних ніг слід приймати ½ - 1 таблетку по мірі необхідності за 30 хвилин до діалізу.

Дозування в особливих випадках

Щоб запобігти погіршенню (тобто розвитку симптомів RLS на початку дня, загостренню симптомів і залученню інших частин тіла), не слід перевищувати максимальну рекомендовану добову дозу препарату Мадопар[®].

Якщо збільшується частота RLS, важливо не перевищувати максимальну добову дозу препарату Мадопар[®].

У разі погіршення або ефекту рикошету слід розглянути можливість застосування додаткового лікування та зменшення дози леводопи; може знадобитися поступово припинити застосування леводопи і замінити її на інший препарат.

Пацієнти з порушенням функції печінки/нирок

У пацієнтів із помірною печінковою недостатністю або нирковою недостатністю легкого чи помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну > 30 мл/хв) корекція дози не потрібна.

Препарат Мадопар[®] добре переноситься пацієнтами, які отримують сеанси гемодіалізу.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям.

Передозування.

Симптоми передозування якісно подібні до побічних реакцій, наведених у розділі «Побічні реакції» при застосуванні препарату Мадопар[®] у терапевтичних дозах, однак можуть бути вираженішими.

З боку центральної нервової системи: невгамовність, агітація, сплутаність свідомості, безсоння, рухова гіперактивність, іноді – сонливість.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання (іноді повторне), діарея.

Кардіальні порушення та судинні розлади: головним чином синусова тахікардія і коливання рівня артеріального тиску (артеріальна гіпер- і гіпотензія). Рідко, але найчастіше в осіб літнього віку, повідомлялося про аритмії, відносно яких супутні серцево-судинні захворювання розглядали як причинні фактори. Також спостерігалися мимовільні рухи (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікування.

Необхідно контролювати життєво важливі функції пацієнта та вжити допоміжних заходів залежно від клінічного стану пацієнта.

При передозуванні високими дозами та при прогнозованих небажаних наслідках у першу годину показане застосування активованого вугілля у дозі 1 г/кг. При передозуванні дуже високими дозами, що загрожують життю, у першу годину після прийому препарату Мадопар® може бути корисним промивання шлунка. Після промивання шлунка необхідно призначити активоване вугілля у дозі 1 г/кг.

При виникненні ажитації показане симптоматичне лікування, наприклад, бензодіазепінами. У відповідних випадках: симптоматичне лікування артеріальної гіпертензії (антигіпертензивні засоби) та артеріальної гіпотензії (збільшення об'єму циркулюючої крові, катехоламіни). Залежно від результатів моніторингу і гемодинамічного стану може бути призначене протиаритмічне лікування пацієнтам із серцево-судинними хворобами та/або хворим літнього віку.

Побічні реакції.

Небажані ефекти, що спостерігалися в клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із синдромом неспокійних ніг, були нечастими і більш легкими, ніж ті, що виникали при дозуванні, що зазвичай застосовують при лікуванні хвороби Паркінсона.

Клінічні дослідження.

Синдром неспокійних ніг.

Об'єднані дані двох плацебо-контрольованих перехресних клінічних досліджень за участю загалом 85 пацієнтів наведені в таблиці нижче.

Перелічені всі небажані ефекти, повідомлені більше одного разу у групі активного лікування.

Таблиця 1. Небажані ефекти у дослідженнях M43052 та M43060 з активним лікуванням і плацебо

Небажані ефекти	L-Допа/ бенсеразид (n)	%	Плацебо (n)	%
<i>Інфекції</i>				
Фебрильна інфекція	4	4,7	2	2,3
Нежить	3	3,5	1	1,2
Бронхіт	2	2,3	0	0
<i>З боку нервової системи</i>				
Головний біль	5	5,8	3	3,5
Загострення синдрому неспокійних ніг	2	2,3	5	5,8
Запаморочення	3	3,5	1	1,2
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>				
Сухість у роті	3	3,5	1	1,2
Діарея	2	2,3	1	1,2
Нудота	2	2,3	2	2,3
<i>З боку серцево-судинної системи</i>				
Зміни ЕКГ*	2	2,3	1	1,2
Підвищення артеріального тиску	2	2,3	2	2,3

* серцеві аритмії

Післяреєстраційний досвід.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи.

Рідко поширені – гемолітична анемія, помірна і транзиторна лейкопенія, тромбоцитопенія; зменшення тривалості протромбінового часу. При застосуванні препарату Мадопар® спостерігалось підвищення азоту сечовини крові. У пацієнтів, які тривало отримують препарати, що містять леводопу, рекомендується періодично контролювати формулу крові, функцію печінки і нирок.

Порушення обміну речовин, метаболізму.

Нечасто – анорексія. Транзиторне і незначне підвищення рівнів амінотрансфераз і лужної фосфатази. Повідомлялося про підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази.

Психічні порушення.

Пацієнти з хворобою Паркінсона можуть страждати від депресії. Ажитация, тривога, безсоння, галюцинації, манія, зміни поведінки, помірна ейфорія, маніфестний психоз, агресивність можуть спостерігатися нечасто; кошмарні сновидіння і часова дезорієнтація (особливо у пацієнтів літнього віку і у пацієнтів, в яких спостерігалися вказані симптоми в анамнезі) виникають рідко. Депресія/депресія з суїцидальними думками можуть спостерігатися на фоні лікування препаратом Мадопар®, однак вказані симптоми можуть бути проявом основного захворювання. Неконтрольована імпульсивність і адиктивна чи obsесивно-компульсивна поведінка можуть виникати під час лікування препаратом Мадопар®. Зокрема, повідомлялося про випадки патологічної схильності до азартних ігор, непереборний потяг до покупок, переїдання, розлади харчової поведінки, підвищення лібідо, включаючи гіперсексуальність (див. розділ «Особливості застосування»). В результаті надмірного застосування препарат Мадопар® може викликати синдром дисрегуляції допаміну.

Нервова система.

У пацієнтів, які приймають препарат Мадопар®, може розвинути синдром неспокійних ніг.

Нечасто: головний біль. Застосування препарату Мадопар® асоціюється з сонливістю, дуже рідко – із вираженою сонливістю вдень та епізодами раптового засинання (див. розділ «Особливості застосування»). На пізніших стадіях лікування або при застосуванні високих доз – мимовільні рухи (наприклад, на зразок хореї або атетозу), які загалом можна усунути або досягти переносимості шляхом зниження дози препарату. При довготривалому застосуванні можуть спостерігатися коливання терапевтичної відповіді (епізоди завмирання, ослаблення ефекту (акінезія) до кінця періоду дії дози, феномен включення-виключення), які загалом можна усунути або досягти переносимості шляхом зниження дози або призначення менших доз зі збільшенням проміжку між прийомами препарату, згодом необхідно спробувати підвищити дозу до початкового рівня з метою посилення терапевтичного ефекту. Поодинокі випадки втрати чи зміни смаку.

У пацієнтів із синдромом неспокійних ніг.

Погіршення (у вигляді зміни часу появи симптомів з вечірнього та нічного часу на початок дня та вечір) перед наступною вечірньою дозою є найпоширенішим небажаним ефектом довгострокової допамінергічної терапії.

Серцево-судинна система.

Нечасто можуть спостерігатися серцево-судинні порушення (аритмії, ортостатична гіпотензія). Розлади кровообігу внаслідок ортостатичної гіпотензії загалом можна усунути шляхом зниження дози препарату Мадопар®.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Нечасто – зниження апетиту, нудота, блювання, діарея, сухість у роті. Ці побічні явища, які можуть бути на початковій стадії лікування, можна значною мірою зменшити, якщо приймати препарат Мадопар® під час їжі або з достатньою кількістю їжі чи рідини, а також якщо підвищувати дозу повільно. Зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні леводопи.

Рідини та тканини організму можуть змінити свій колір внаслідок прийому препарату Мадопар®, у тому числі можуть набуті іншого забарвлення слина, язик, зуби та слизова оболонка ротової порожнини.

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини.

Рідко виникали алергічні реакції з боку шкіри, такі як свербіж і висипання.

Порушення з боку нирок та сечовидільної системи.

Зміна кольору сечі до червоного, який темнішає при відстоюванні.

Лабораторні обстеження.

Транзиторне підвищення активності печінкових трансаміназ і лужної фосфатази. Також повідомлялося про підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази.

Протягом лікування препаратом Мадопар® спостерігалось підвищення рівня азоту сечовини крові.

Інші розлади.

Припливи і підвищене потовиділення при застосуванні леводопи.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 25 °C в щільно закритій пляшці з метою захисту від вологи.

Упаковка.

По 100 таблеток у пляшці із коричневого скла. По 1 пляшці у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

4303, Кайсераугст, Швейцарія

Віадуктштрассе 33, 4051 Базель, Швейцарія

Дата останнього перегляду.

30.08.2019