

## მადოპარი®

ლევოდოპა + ბენსერაზიდი

### 1. აღწერილობა

#### 1.1 თერაპიულ-ფარმაკოლოგიური კუთვნილება

ATC კოდი: N04BA .

მადოპარი წარმოადგენს ლევოდოპასა და ბენსერაზიდის კომბინირებულ პრეპარატს, რომელიც განკუთვნილია პარკინსონის დაავადების სამკურნალოდ.

#### 1.2 დოზირების ფორმა

*სტანდარტული ფორმები:*

მადოპარის კაფსულები - მადოპარი „62.5“, „125“, „250“

მადოპარის ჯვარედინდანაყოფებიანი ტაბლეტები- მადოპარი „125“, „250“

*დისპერსული ფორმები:*

მადოპარის დისპერსული ერთდანაყოფიანი ტაბლეტები -

მადოპარი „62.5“, „125“

კონტროლირებული გამოთავისუფლების ფორმები: მადოპარის HBშ (ჰიდროდინამიკურად ბალანსირებული სისტემა) კაფსულები - მადოპარი „125“

#### 1.3 მიღების გზა - პერორალური.

#### 1.4 თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

მადოპარი წარმოადგენს ლევოდოპასა და დეკარბოქსილაზას ინჰიბიტორის –ბენსერაზიდის (ბენსერაზიდის ჰიდროქლორიდის) კომბინაციას დოზის თანათარღობით 4:1. არსებობს მადოპარის შემდეგი დოზირებები:

მადოპარი '62.5' = ლევოდოპა 50 მგ + ბენსერაზიდი 12.5 მგ

მადოპარი '125' = ლევოდოპა 100 მგ + ბენსერაზიდი 25 მგ

მადოპარი '250' = ლევოდოპა 200 მგ + ბენსერაზიდი 50 მგ

## 2. კლინიკური მახასიათებლები:

2.1 თერაპიული ჩვენებები : მადოპარი ნაჩვენებია პარკინსონის დაავადების სამკურნალოდ.

\*\*\*\*\*

დისპერსიული ფორმის მადოპარი მოსახერხებელია დისთაგიის (ყლაპვის დარღვევის) მქონე პაციენტებისათვის ან იმ შემთხვევებში, როდესაც საჭიროა მოქმედების სწრაფი დასაწყისი, მაგალითად ავდმყოფებში აღრეული დილის ან შუადღის შემდგომი აკინეზიით, ასევე ავადმყოფებში “დაგვიანებული ჩართვის” და „დოზის გამოთვტვის“ ფენომენით. მადოპარი HBS ნაჩვენებია ავადმყოფებში ნებისმიერი ტიპის ფლუქტუაციებით (კერძოდ, “დოზის პიკის დისკინეზია” და “დოზის დასასრულის გაუარესების” ფენომენი - მაგალითად, უმოძრაობა ღამით).

## 2.2 დოზირება და მიღების წესი:

### *მიღების წესი*

მადოპარის სტანდარტული კატსულების ან მადოპარი HBS-ის მიღებისას, პაციენტმა კატსულა მთლიანად, დაუღეჭავად უნდა ჩაყლაპოს.

მადოპარის სტანდარტული ტაბლეტები შესაძლებელია გაიტეხოს ჩაყლაპვის გასაადვილებლად.

მადოპარის ხსნადი ტაბლეტი უნდა გაისნას მეოთხედ ჭიქა წყალში (დაახლოებით 25-50 მლ). ტაბლეტი მთლიანად იშლება და შედეგად რამოდენიმე წუთში წარმოიქმნება რძესავით თეთრი ხსნარი. სწრაფი დაღეჭვის გამო, სასურველია დაღეჯამდე ხსნარის მორევა მოხდეს. ხსნარის მიღება უნდა მოხდეს

დამზადებიდან ნახევარი საათის ფარგლებში.  
როდესაც შესაძლებელია, მადოპარის მიღება უნდა მოხდეს 30წთ-ით ადრე ჭამამდე ან ჭამის შემდეგ ერთ საათში. არასასურველი გასტროინტესტინური ეფექტები, რომლებიც უმეტესწილად მკურნალობის დაწყების ვლინდება, წარმატებით კონტროლდება მადოპარის მიღებისას საკების მცირე ულუფასთან (მაგალითად, ორცხობილასთან) ან სითხესთან ერთად ან დოზის ნელი მატებით.

### *სტანდარტული დოზირება*

მადოპარით სტანდარტული რეჟიმით მკურნალობისას რეკომენდირებულია დოზის თანდათანობით გაზრდა დოზის ინდივიდუალური ტიტრაციით ოპტიმალური შედეგის მიღებამდე. ქვემოთმოყვანილი დოზირების ინსტრუქციები შესაძლებელია გამოყენებული იქნას მადოპარით მკურნალობის რეკომენდაციად.

### *საწყისი მკურნალობა*

პარკინსონის დაავადების ადრეულ სტადიებზე მკურნალობის დაწყება რეკომენდირებულია 62.5მგ მადოპარის კატსულებით ან ნახევარი 125მგ-იანი ტაბლეტით 3-4 ჯერ დღეში. პრეპარატის კარგი ამტანობის შემთხვევაში, დოზა თანდათანობით იზრდება ავადმყოფის რეაქციაზე დაკვირვების საფუძველზე. ჩვეულებრივ ოპტიმალური ეფექტი მიიღწევა მადოპარის დოზისას, რომელიც შეესაბამება 300-800 მგ ლევოდოპას+ 75-200 მგ ბენსერაზიდს, რომელიც ნაჭილდება 3 -ჯერ ან მეტ დოზად. ოპტიმალური ეფექტის მისაღებად შესაძლოა საჭირო იყოს 4-6 კვირა. დღელამური დოზის შემდგომი გაზრდა წარმოებს 1 თვის ინტერვალით საჭიროებისამებრ.

### *შემანარჩუნებელი თერაპია*

მადოპარის საშუალო შემანარჩუნებელი დოზა შეადგენს 125მგ-ს 3-

6 ჯერ დღეში. მიღების ჯერადობა (არანაკლებ 3-სა) და მათი განაწილება დღის განმავლობაში ისეთი უნდა იყოს, რომ იძლეოდეს ოპტიმალურ ეფექტს. ეფექტის ოპტიმიზაციისათვის შესაძლებელია ჩვეულებრივი მადოპარის შეცვლა ხსნადი მადოპარით, ან მადოპარი HBS-ით.

### 2.2.1 დოზირება განსაკუთრებულ შემთხვევაში

დოზის ტიტრაცია უნდა მოხდეს ყველა შემთხვევაში (იხ. ნაწილი 2.1. თერაპიული ჩვენებები). ავადმყოფებმა, რომლებიც იღებენ პარკინსონის დაავადების საწინააღმდეგო სხვა პრეპარატებს, შეიძლება მიიღონ მადოპარიც. მადოპარით მკურნალობის გაგრძელებისას და მისი თერაპიული ეფექტის გამოვლენისას შეიძლება საჭირო გახდეს სხვა პრეპარატების დოზის შემცირება ან მათი მოხსნა.

მადოპარის ხსნადი ტაბლეტები განსაკუთრებით გამოსადეგია პაციენტებისათვის დისთავით (ყლაპვის გაძნელება) ან ისეთ დროს, როდესაც წამლის მოქმედების უფრო სწრაფი დაწყებაა საჭირო, მაგალითად პაციენტებში ადრეული დილის ან საღამოს აკინეზიით, ასევე „დაგვიანებული ჩართვის“ ან „დოზის გამოფიტვის“ ფენომენით.

თუ ავადმყოფს დღის განმავლობაში აღენიშნება პრეპარატის მოქმედების მერყეობა (“ჩართვა-გამორთვის” ფენომენის სახით), რეკომენდებულია პრეპარატის მცირე დოზების ხშირი მიღება, ან უპირატესად მადოპარი -HBS-ზე გადასვლა. ამგვარი გადასვლა ხდება მადოპარის მიღების შემდეგი დღიდან, დღიდან. პრეპარატის დღიური დოზა და მიღების სქემა რჩება იგივე, რაც ჩვეულებრივი მადოპარის შემთხვევაში იყო დროს. 2-3 დღის შემდეგ პრეპარატის დოზა უნდა გავზარდოთ 50%-ით. აუცილებელია ავადმყოფების გაფრთხილება იმის შესახებ, რომ მათი მდგომარეობა შეიძლება დროებით გაუარესდეს.

მადოპარი- HBS-ის ფარმაკოკინეტიკის თავისებურებებიდან გამომდინარე, იგი მოქმედებს უფრო მოგვიანებით იწყებს. კლინიკური ეფექტი აღინიშნება უფრო სწრაფად, თუ დაინიშნება მადოპარი HBS ინიშნება მადოპარის ჩვეულებრივ კატესულებთან ან სწრაფად მოქმედ ტაბლეტებთან ერთად. ეს განსაკუთრებით სასარგებლოა პირველი დილის დოზის დროს, რომელიც უფრო დიდი უნდა იყოს, ვიდრე შემდგომი დოზები. მადოპარი HBS-ის ინდივიდუალური დოზის შერჩევა ხდება თანდათანობით, ხოლო ინტერვალური დოზის ცვლილებას შორის უნდა იყოს 2-3 დღე. ავადმყოფებში ღამის სიმპტომატიკით დადებითი ეფექტი აღინიშნება მადოპარი HBS-ს საღამოს დოზის გაზრდით 250მგ-მდე ძილის წინ.

მადოპარი HBS-ის გადაჭარბებული ეფექტის დროს (დისკინეზია) უკეთესია ინტერვალის გაზრდა დოზებს შორის, ვიდრე ცალკეული დოზი შემცირება.

თუ მადოპარი HBS -ი არაეფექტურია, რეკომენდებულია მკურნალობა გაგრძელდეს ჩვეულებრივი ან სწრაფად მოქმედი მადოპარით.

მოსალოდნელი არასასურველი ფსიქიატრიული სიმპტომების გამო რეკომენდირებულია პაციენტებზე საგულდაგულო კონტროლი.

### 2.3 წინააღმდეგჩვენებები

მაოპარი არ უნდა დაინიშნოს პაციენტებში ცნობილი მომატებული მგრძნობელობით ლევოდოპას ან ბენსერაზიდის ან ასევე სხვა კომპონენტების მიმართ.

არ შეიძლება მადოპარის დანიშვნა მაო-ს არასელექტიურ ინჰიბიტორებთან. რაც შეეხება მაო-B-ს სელექტიურ ინჰიბიტორებს, მაგალითად, სელეგილინს და მაო-A სელექტიურ ინჰიბიტორებს, მაგალითად, მოკლობემიდს, ისინი წინააღმდეგჩვენებები არ არის.

მაო-A-ს და მაო-B-ს ინჰიბიტორების კომბინირება

ექვივალენტურია მაო-ს არასელექტიური დათრგუნვისა, ამიტომ ასეთი კომბინაციის დანიშვნა ერთდროულად მადოპართან

მიუღებელია (იხ. თავი 2.4.5 ურთიერთქმედება სამედიცინო პროდუქტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები) მადოპარი არ ინიშნება ავადმყოფებში ენდოკრინული ორგანოების, ღვიძლის, თირკმელების, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციის დარღვევით, ფსიქიური დაავადებების დროს ფსიქოზური კომპონენტით და დახურულკუთხოვანი გლაუკომით. პრეპარატი არ ინიშნება ავადმყოფებში 25 წლამდე (უნდა იყოს დასრულებული ჩონჩხის განვითარება).

მადოპარი არ ინიშნება ორსულებში ან ქალებში რეპროდუქციულ ასაკში, რომლებიც არ იყენებენ კონტრაცეპციის სანდო მეთოდებს (იხ. 2.5.1 ორსულობა და 2.5.2 ძუძუთი კვება). თუ მადოპარის მიღების ფონზე განვითარდა ორსულობა, პრეპარატის მიღება უნდა შეწყდეს მკურნალ ექიმთან შეთანხმებით.

## 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

### 2.4.1 ზოგადი

ავადმყოფებში მომატებული მგრძობელობით შესაძლებელია შესაბამისი რეაქციების განვითარება.

ავადმყოფებში ღიაკუთხოვანი გლაუკომით რეკომენდებულია თვალის შიდა წნევის რეგულარული კონტროლი, რადგანაც ლევოდოფას შეუძლია თვალის შიდა წნევის გაზრდა.

დეპრესია პარკინსონის დაავადების კლინიკურ სურათის შემადგენელი ნაწილია და შესაძლოა გამოვლინდეს მადოპარით მკურნალობის დროსაც.

თუ პაციენტს, რომელიც იღებს ლევოდოფას სჭირდება ზოგადი ანესთეზია, მადოპარის ჩვეული მიღება შეძლებისდაგვარად უნდა გაგრძელდეს ქირურგიულ ჩარევამდე, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც ანესთეზიისათვის გამოიყენება ჰალოტანი.

ჰალოტანით ანესთეზიისას მადოპარის მიღება უნდა შეწყდეს ქირურგიულ ჩარევამდე 12-48 საათით ადრე, ვინაიდან მადოპარმა ჰალოტანით ნარკოზის დროს შესაძლოა გამოიწვიოს არტერიული წნევის ცვალებადობა და/ან არითმია. ოპერაციის შემდეგ ხდება

მკურნალობის აღდგენა ოპერაციამდე პერიოდის დონემდე. მადოპარის მკვეთრი მოხსნა დაუშვებელია. ამან შეიძლება გამოიწვიოს ავთვისებიანი ნეიროლექტიური სინდრომის მსგავსი მდგომარეობა (ტემპერატურის მომატება, კუნთების რიგიდობა, ასევე შესაძლებელია ფსიქიური ცვლილებები და კრეტინოზოფოკინაზას მომატება სისხლის შრატში), რაც შეიძლება სახიფათო იყოს სიცოცხლისათვის. ასეთი სიმპტომების განვითარების შემთხვევაში ავადმყოფი უნდა იყოს ექიმის მეთვალყურეობის ქვეშ (აუცილებლობის შემთხვევაში ჰოსპიტალიზებული) და ჩაუტარდეს სათანადო გადაუდებელი სიმპტომური მკურნალობა. ეს შესაძლოა გულისხმობდეს მადოპარის განმეორებით დანიშვნას ავადმყოფის მდგომარეობის შესაბამისი შეფასების შემდეგ.

ლევოდოპას მიღებას ზოგჯერ თან ახლავს სომნოლენცია და უეცარი ჩაძინების ეპიზოდები. ჩვეულებრივი დღიური აქტივობისას უეცარი ჩაძინების ეპიზოდები, ზოგიერთ შემთხვევაში გამაფრთხილებელი წინა სიმპტომების გარეშე აღწერილია ძალიან იშვიათად. ლევოდოპას მიღებისას პაციენტები გაფრთხილებული უნდა იყვნენ ამის შესახებ და ერჩიონ ყურადღებით იყვნენ სატრანსპორტოასუალების მართვის და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობისას. სომნოლენციის ან/და უეცარი ჩაძინების ეპიზოდების არსებობის შემთხვევაში არ შეიძლება საჭის მართვა და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობა. მეტიც, შესაძლოა საჭირო იყოს დოზის შემცირება ან მედიკამენტის მიღების შეწყვეტა (იხ. 2.4.3 ავტომობილის მართვა და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობა)

### *დოფამინერგული პრეპარატები*

პარკინსონის დაავადების დროს დოფამინის აგონისტებით მკურნალობისას აღწერილია პათოლოგიური აზარტულობის, ლიბიდოსა და სექსუალობის მატების შემთხვევები. რამდენადაც

მადოპარი არ წარმოადგენს დოფამინის აგონისტს, არ არის ცნობილი მიზმობრივი კავშირი ზემოთაღნიშნულ სიმპტომებსა და მადოპარის მიღებას შორის. მიუხედავად ამისა, რადგან მადოპარი დოფამინერგული პრეპარატია, მისი დანიშნისას რეკომენდირებულია სიფრთხილე.

#### 2.4.2. პრეპარატის ჭარბი მოხმარება და წამალდამოკიდებულება

პარკინსონის დაავადების მქონე პაციენტების მცირე ქვეჯგუფში აღინიშნება ცნობიერებისა და ქცევის დარღვევები, რამაც შესაძლებელია გამოიწვიოს პაციენტების მიერ პრეპარატის დანიშნულზე მეტი ან ნაკლები დოზით მიღება.

#### 2.4.3. ავტომობილის მართვა და მანქანა –დანადგარებთან მუშაობა

პაციენტებს უნდა აეხსნათ, რომ ლევოდოპას მიღებისას სომნოლენციის ან/და უეცარი ჩაძინების ეპიზოდების არსებობის შემთხვევაში არ შეიძლება საჭის მართვა და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობა ზემოთაღნიშნული გველთი მოვლენების გაქრობამდე. წინააღმდეგ შემთხვევაში ისინი საფრთხეს შეუქმნიან სხვასი და საკუთარი თვის ჯანმრთელობას და სიცოცხლეს (იხ თავი .2.4.1 ზოგადი).

#### 2.4.4 ლაბორატორიული ცვლილებები

მადოპარით მკურნალობისას რეკომენდირებულია ღვიძლის ფუნქციისა და სისხლის უჯრედების საერთო ანალიზის კონტროლი. დიაბეტის დროს რეკომენდირებულია გლიკემიის ხშირი კონტროლი და ანტიგლიკემიური პრეპარატების დოზის კორექცია გლიკემიის დონის შესაბამისად.

#### 2.4.5 ურთიერთქმედება სხვა პრეპარატებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები



*ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება*

ანტიქოლინერგული პრეპარატის- ტრიჰექსიფენიდილის, სტანდარტულ მადოპართან ერთდროული დანიშვნისას მცირდება ლევოდოპას შეწოვის სიჩქარე, მაგრამ არა მოცულობა. მისი ერთდროული დანიშვნა მადოპარ HBS-თან არ მოქმედებს ლევოდოპას ფარმაკოკინეტიკაზე.

ანტაციდების ერთდროული დანიშვნა მადოპარ HBS-თან ამცირებს ლევოდოპას შეწოვის ხარისხს 32%-ით.

რკინის სულფატი ამცირებს ლევოდოპას მაქსიმალურ კონცენტრაციას პლაზმაში და AUC -ს 30-50%-ით, ეს ცვლილებები კლინიკურად მნიშვნელოვანია ზოგიერთ ავადმყოფებში, მაგრამ არა ყველაში.

მეტოკლოპრამიდი ზრდის ლევოდოპას შეწოვის სიჩქარეს. ომპერიდონმა შესაძლოა გაზარდოს ლევოდოპას ბიოშელწევადობა კუჭის დაცლის დაჩქარების ხარჯზე.

*ფარმაკოდინამიკური ურთიერთქმედება*

ნეიროლეფსიური საშუალებები, ოპიატები და ანტიჰიპერტენზიული საშუალებები, რომლებიც შეიცავენ რეზერპინს, თრგუნავენ მადოპარის მოქმედებას.

თუ მადოპარი ენიშნება ავადმყოფებს, რომლებიც იღებენ მათ-ს შეუქცევად ინჰიბიტორებს, მათი მიღების შეწყვეტიდან მადოპარის მიღების დაწყებამდე უნდა გავიდეს არანაკლებ 2 კვირისა. სხვა შემთხვევაში არსებობს საფრთხე, რომ განვითარდეს არასასურველი მოვლენები ჰიპერტენზიული კრიზების სახით (იხ. თავი 2.3 წინააღმდეგჩვენებები).

მაო-B-ს სელექტიური ინჰიბიტორები (მაგალითად, რაზაგილინი, სელეგილინი), და მაო-A-ს სელექტიური ინჰიბიტორები (მაგალითად, მოკლობემიდი) შეიძლება დაინიშნოს მადოპარის მკურნალობის ფონზე. ამ დროს ხდება ლევოდოპას დოზის კორექტირება ავადმყოფის ინდივიდუალური მოთხოვნების შესაბამისად, ამტანობისა და ეფექტურობის გათვალისწინებით. მაო-A-ს და მაო-B-ს ინჰიბიტორების ერთდროული დანიშვნა ექვივალენტურია მაო-ს არასელექტიური ინჰიბიტორის დანიშვნისა, ამიტომ ასეთი კომბინაცია არ ინიშნება მადოპართან ერთდროულად. (იხ. თავი 2.3 წინააღმდეგჩვენებები)

მადოპარი არ ინიშნება ერთდროულად სიმპატომიმეტიკურ საშუალებებთან (მაგალითად, ადრენალინი, ნორადრენალინი, იზოპროტერენოლი ან ამფეტამინი, რომლებიც იწვევენ სიმპატიკური ნერვული სისტემის სტიმულირებას), რადგანაც ლევოდოპა იწვევს მათი მოქმედების პოტენცირებას. თუ მათი ერთდროული დანიშვნა აუცილებელია, უნდა განხორციელდეს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციის მონიტორინგი, ხოლო აუცილებლობისას სიმპატომიმეტიკების დოზის შემცირება.

შესაძლებელია პრეპარატის კომბინირება პარკინსონის დაავადების სანააღმდეგო სხვა საშუალებებთან (მაგალითად, ანტიქოლინერგული საშუალებები, ამანტადინი, სელეგილინი, ბრომოკრიპტინი და დოფამინის აგონისტები), თუმცა შესაძლოა მათი როგორც სასურველი, ასევე არასასურველი ეფექტების გაძლიერება. შესაძლებელია მადოპარის ან სხვა პრეპარატის დოზის შემცირება. როდესაც მკურნალობას უმატებენ კატექოლ-ო-მეთილტრანსფერაზას ინჰიბიტორს, შეიძლება შემცირდეს მადოპარის დოზა. თუ მკურნალობა დაწყებულია მადოპარით, ანტიქოლინერგული პრეპარატები მკვეთრად არ იხსნება, ვინაიდან ლევოდოპა არ მოქმედებს დაუყოვნებლივ.

ლევოდოპამ შეიძლება იმოქმედოს კატექოლამინების, კრეატინინის, შარდოვანას და გლუკოზის ლაბორატორიული მონაცემების შედეგებზე. შარდის ანალიზმა შეიძლება აჩვენოს კეტონურსხეულებზე ცრუ დადებითი შედეგი.

ავადმყოფებში, რომლებიც იღებენ მადოპარს, კუმბსის სინჯმა შეიძლება მოგვცეს ცრუ დადებითი შედეგი.

დოფამინის რეცეპტორების ბლოკირების უნარის მქონე, განსაკუთრებით D2-რეცეპტორების ანტაგონისტი ანტიფსიქოზური პრეპარატების ერთდროულმა მიღებამ შეიძლება შეამცირო ლევოდოპა-ბენსერაზიდის ანტიპარკინსონული ეფექტი. ლევოდოპამ შესაძლოა ამ პრეპარატების ანტიფსიქოზური ეფექტი შეამციროს. აღნიშნული პრეპარატების ერთად დანისვნა სიფრთხილით უნდა მოხდეს.

პრეპარატის ერთდროულმა მიღებამ ცილით მდიდარ საკვებთან ერთად შეიძლება დაარღვიოს ლევოდოპას შეწოვა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან.

*ზოგადი ანესტეზია ჰალოტანით.* ჰალოტანით ანესთეზიისას მადოპარის მიღება წყდება ქირურგიულ ჩარევამდე 12-48 საათით ადრე, ვინაიდან მადოპარმა ჰალოტანით ნარკოზის დროს შესაძლოა გამოიწვიოს არტერიული წნევის ცვალებადობა და/ან არითმია. სხვა საანესთეზიო საშუალებების გამოყენებისას მადოპარის გამოყენების შესახებ ინფორმაცია იხ. თავში 2.4.1 გფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (ზოგადი).

## 2.5 გამოყენება განსაკუთრებულ პოპულაციებში

### 2.5.1. ორსულები

მადოპარი წინააღმდეგნაჩვენებია ორსულებში და ქალებში

რეპროდუქციის პერიოდში, რომლებიც არ იტარებენ კონტრაცეპციის ადექვატურ ზომებს. (იხ. თავი 2.3 წინააღმდეგჩვენებები, 3.3.4 ტერატოგენობა, 3.3.5 სხვა )

#### 2.5.2. მეტუქური დედები

ცნობილი არ არის გადადის თუ არა ბენსერაზიდი დედის რძეში, ამიტომ მადლოპარით მკურნალობის აუცილებლობის შემთხვევაში ძუძუთი კვება უნდა შეწყდეს, ვინაიდან არ შეიძლება გამოირიცხოს ბავშვის ჩონჩხის არასწორი განვითარება.

#### 2.5.3. გამოყენება პედიატრიაში

იხ. თავი 2.3 წინააღმდეგჩვენებები

#### 2.5.4. თირკმლის უკმარისობა

ლევოდოპა და ბენსერაზიდი აქტიურად მეტაბოლიზდება და უცვლელი სახით ლევოდოპას 10 %-ზე ნაკლები გამოიყოფა შარდით. მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის თირკმლის უკმარისობის დროს არ არის საჭირო მადლოპარის დოზის შემცირება. თირკმლის უკმარისობის დროს ლევოდოპასა და ბენსერაზიდის ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები არ არის დადგენილი. ურემიის მქონე და დიალიზზე მყოფ პაციენტებში მადლოპარი კარგად გადაიტანება.

#### 2.5.5. ღვიძლის უკმარისობა

ლევოდოპა ძირითადად მეტაბოლიზდება არომატული ამინომჟავების დეკარბოქსილაზას მონაწილეობით, რომელიც ლოკალიზებულია ნაწლავებში, თირკმელში, გულსა და ღვიძლშიც. არ არსებობს მონაცემები ღვიძლის უკმარისობის დროს ლევოდოპასა და ბენსერაზიდის ფარმაკოკინეტიკის შესახებ.

### 2.6 არასასურველი ეფექტები

### 2.6.1. პოსტმარკეტინგული

სისხლისა და ლიმფური სისტემის დარღვევები: მადოპარის მიღებისას იშვიათად აღწერილია ჰემოლიზური ანემია, გარდამავალი ლეიკოპენია და თრომბოციტოპენია. მადოპარის ხანგრძლივი მიღებისას რეკომენდირებულია ღვიძლის ფუნქციური სინჯებისა და სისხლის უჯრედების საერთო ანალიზის პერიოდული კონტროლი.

მეტაბოლური და კვების დარღვევები: აღწერილია ანორექსია

ფსიაქიატრიული დარღვევები: პარკინსონის დაავადებისათვის დამახასიათებელია დეპრესია, როგორც სიმპტომი, და იგი შეიძლება გამოვლინდეს მადოპარის მიღების დროსაც. აგზნება, შფოთვა, ძილის დარღვევა, ჰალუცინაციები, ბოდვა და დროებითი დებორინტაცია მოსალოდნელია ხანდაზმულ და წარსულში აღნიშნული დარღვევების მქონე პაციენტებში. ასევე დაფიქსირდა ღოპამინის დისრეგულაციის სიმპტომი (DDS) .

ნერვული სისტემის დარღვევები: მადოპარით მკურნალობისას გამოვლენილია აგზიისა და დისგეზიის ერთეული შემთხვევები. მკურნალობის მოგვიანებით ეტაპზე შეიძლება განვითარდეს ქორეასა და ათეტოზის ფორმის დისკინეზიები, რაც ჩვეულებრივ გაივლის ან ასატან დონემდე მცირდება დოზის შემცირებით. მადოპარის ხანგრძლივად გამოყენებისას მოსალოდნელია თერაპიული მოქმედების მერყეობა.

ეს გამოიხატება “გაშეშების” ეპიზოდებით, ეფექტის შემცირებით დოზის მოქმედების პერიოდის ბოლოს დროს და “ჩართვა-გამორთვის” ფენომენით. ამ მოვლენების მოხსნა ან დონემდე დაყვანა ხდება პრეპარატის დოზის კორექციით ან პატარა დოზების უფრო ხშირი დანიშვნით. შემდგომში შესაძლებელია პრეპარატის დოზის ისევ გაზრდა მკურნალობის ეფექტის გასაძლიერებლად. მადოპარის მიღებისას მოსალოდნელია სომნოლენციისა და უეცარი ჩაძინების ეპიზოდების განვითარება.

კარდიოლოგიური დარღვევები: ძალიან იშვიათია არითმია .

სისხლძარღვოვანი დარღვევები: ძალიან იშვიათია ორთოსტატური ჰიპოტონია. ორთოსტატური დარღვევები მცირდება ღობის შემცირების შემდეგ.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დარღვევები: აღწერილია გულისრევა, ღებინება, დიარეა. ეს არასასურველი მოვლენები, რომლებიც ძირითადად ვითარდება პრეპარატის მიღების საწყის სტადიაზე, შესაძლებელია თავიდან იქნას აცილებული, თუ პრეპარატი დაინიშნება ჭამის დროს ან საკვების ან წყლის დაყოფებით, ასევე ღობის თანდათანობითი გაზრდით.

კანისა და კანქვეშა ქსოვილის დაზიანება: კანის ალერგიული რეაქციები გამონაყარის და ქავილის სახით ძალიან იშვიათად ვითარდება.

კლინიკური გამოკვლევები: ძალიან იშვიათად შეიძლება განვითარდეს ღვიძლის ტრანსამინაზების აქტივობის და ტუტე ფოსფატაზას ტრანზიტორული მომატება. მადოპარის მიღების ფონზე აღინიშნება სისხლში შარდოვანას მომატება. შეიძლება შეიცვალოს შარდის ფერი, ჩვეულებრივ წითელ ფერამდე, რომელიც მუქდება მისი დგომის დროს.

ასევე შესაძლოა სხვა ბიოლოგიური სითხეების გაუფერულება, ან ფერის შეცვლა, ნერწყვის, ენის, კბილების და პირის ღრუს ლორწოვანის ჩათვლით.

### 2.6.1.1. ლაბორატორიული დარღვევები

იხ. თვი 2.6.1 პოსტმარკეტინგული

## 2.7. დოზის გადაჭარბება

### სიმპტომები და ნიშნები

მადოპარის დოზის გადაჭარბებისას განვითარებული სიმპტომები და ნიშნები მისი თერაპიული დოზის მიღებისთვის დამახასიათებელი გვერდითი ეფექტების მსგავსია, მაგრამ უფრო მკვეთრადაა გამოხატული. მადოპარის დოზის გადაჭარბებამ შეიძლება გამოიწვიოს კარდიოლოგიური გვერდითი ეფექტები (არითმიები), ფსიქიატრიული აშლილობები (ცნობიერების და ძილის დარღვევა), კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დარღვევები (გულისრევა, ღებინება), უნებლიე მოძრაობები. (იხ. 2.6.1 პოსტმარკეტინგული)

მადოპარის კონტროლირებადი გამონთავისუფლების თორმით დოზის გადაჭარბებისას სიმპტომების გამოვლენა შეიძლება დაგვიანდეს აქტიური ნივთიერების კუჭიდან დაყოვნებული შეწოვის გამო.

### დოზის გადაჭარბების მკურნალობა

მადოპარის ჭარბი დოზით მიღებისას რეკომენდირებულია სასიცოცხლო ფუნქციების კონტროლი და სიმპტომური მკურნალობა ანტიარითმიული, სუნთქვის ამგზნები და ნეიროლეფტიური პრეპარატებით. გარდა ამისა, კონტროლირებული გამოთავისუფლების პრეპარატის შეწოვის შეფერხებისათვის სატანადო ზომები უნდა იქნას მიღებული.

## 3. ფარმაკოლოგიური მოქმედება და მახასიათებლები

### 3.1. ფარმაკოლოგიური მახასიათებლები

### 3.1.1. მოქმედების მექანიზმი

დოფამინი, რომელიც წარმოადგენს თავის ტვინის ნეირომედიატორს, არასაკმარისი რაოდენობით წარმოიქმნება პარკინსონის დაავადების მქონე ავადმყოფების ბაზალურ განგლიებში. ლევოდოპა (INN) ან L-DOPA (3,4-dihydroxy L-phenylalanine) დოფამინის ბიოსინთეზის შუალედური პროდუქტია. ვინაიდან დოფამინი ვერ აღწევს ჰემატოენცეფალურ ბარიერში, ჩანაცვლებითი თერაპია წარმოებს ლევოდოპათი, რომელიც წარმოადგენს დოფამინის მეტაბოლურ წინამორბედს. ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში შეღწევის შემდეგ იგი გადრეაქციონდება დოფამინად არომატული L-ამინომჟავების დეკარბოქსილაზას მეშვეობით.

პერორალური მიღებისას ლევოდოპა განიცდის სწრაფ დეკარბოქსილირებას დოფამინად, როგორც ცერებრულ, ასევე ექსტრაცერებრულ ქსოვილებში. ამის შედეგად მიღებული ლევოდოპას უმეტესი ნაწილი ვერ აღწევს ბაზალურ განგლიებს, ხოლო პერიფერიული დოფამინი იწვევს გვერდით მოვლენებს, რომელთა თავიდან ასაცილებლად სასურველია ლევოდოპას ექსტრაცერებრული დეკარბოქსილირება, რაც შესაძლებელია ლევოდოპას და ბენსერაზიდის, პერიფერიული დეკარბოქსილაზას ინჰიბიტორის, ერთდროული მიღებით. მაღოპარი წარმოადგენს ამ ნივთიერებების კომბინაციას შეფარდებით 4:1, მისი ოპტიმალურობა დამტკიცებულია კლინიკური კვლევით და სამკურნალო პრაქტიკით და გააჩნია ისეთივე ეფექტურობა, როგორც ლევოდოპას დიდ დოზებს.

## 3.2. ფარმაკოლოგიური თვისებები:

### 3.2.1 შენოვა

გამოშვების სტანდარტული ფორმა



ლევოდოპა და ბენსერაზიდი შეინოვება წვრილი ნაწლავის ზემო ნაწილებში. მადოპარის ჩვეულებრივი მიღების შემდეგ ლევოდოპას მაქსიმალური კონცენტრაცია სიხლის პლაზმაში აღინიშნება 1 საათის შემდეგ. ლევოდოპას აბსოლუტური ბიოშელწევადობა შეადგენს 98%, რომელიც მერყეობს 74%-დან 112%-მდე. ჩვეულებრივ მადოპარის კატესულები და ტაბლეტები ბიოეფექტივალენტურია.

ლევოდოპას მაქსიმალური კონცენტრაცია პლაზმაში და ლევოდოპას შენთვის ხარისხი იზრდება დოზის პროპორციულად (50მგ-დან 200მგ-მდე).

საკვების მიღება ამცირებს პრეპარატის შენთვის სიჩქარეს და ხარისხს. მადოპარის დანიშვნა ჭამის შემდეგ ამცირებს ლევოდოპას მაქსიმალურ კონცენტრაციას პლაზმაში 30%-ით და იგი მიიღწევა მოგვიანებით. შენთვის მოცულობა მცირდება 15%-ით.

გამოშვების ხსნადი ფორმა

ჯანმრთელ მოხალისეებში და პარკინსონის დაავადების მქონე პირებში სწრაფად მოქმედი მადოპარის და ჩვეულებრივი მადოპარის ლევოდოპას ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები ემთხვევა ერთმანეთს. თუმცა ხსნადი ფორმის შემთხვევაში პიკური კონცენტრაციის მიღწევა უფრო სწრაფად ხდება. ტაბლეტების შენთვის პარამეტრები ჩვეულებრივი სამკურნალო ფორმებისაგან განსხვავებით ერთნაირია სხვადასხვა ავადმყოფებში.

გამოშვების ფორმა აქტიური ნივთიერების კონტოლირებადი გამოთავისუფლებით

HBS მადოპარს გააჩნია განსხვავებული ფარმაკოკინეტიკური თვისებები ჩვეულებრივ და ხსნად ფორმებთან შედარებით. აქტიური ნივთიერება კუჭში თავისუფლდება ნელა. მაქსიმალური კონცენტრაცია პლაზმაში 20-30%-ით ნაკლებია, ვიდრე

ჩვეულებრივი სამკურნალო ფორმების შემთხვევაში, და აღინიშნება მილებიდან 3 საათის შემდეგ. კონცენტრაციის დინამიკა პლაზმაში ხასიათდება ნახევარგამოყოფის ხანგრძლივი პერიოდით ჩვეულებრივი ფორმებისაგან განსხვავებით, რაც მოწმობს აქტიური ნივთიერების კონტროლირებად გამოთავისუფლებას. HBS მადოპარის ბიოშელწევადობა შეადგენს 50-70% და არ არის დამოკიდებული საკვების მიღებაზე. ასევე საკვების მიღება არ მოქმედებს ლევოდოპას მაქსიმალურ კონცენტრაციაზე, რომელიც მიიღწევა მადოპარი HBS-ს მილებიდან 5 საათის შემდეგ.

### 3.2.2 განაწილება

ლევოდოპა გაივლის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს ნაჯერი ტრანსპორტული სისტემის მეშვეობით. იგი არ უკავშირდება პლაზმის ცილებს, ხოლო განაწილების მოცულობა შეადგენს 57 ლიტრს. ფართი `კონცენტრაცია-დრო` ლევოდოპას მრუდის ქვეშ შეადგენს ზურგის ტვინის სითხეში პლაზმის შემცველობის 12%-ს. ბენსერაზიდი არ გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს. იგი გროვდება ძირითადად თირკმელებში, ფილტვებში, წვრილ ნაწლავებში და ღვიძლში.

### 3.2.3 მეტაბოლიზმი

ლევოდოპა მეტაბოლიზდება 2 ძირითადი გზით: დეკარბოქსილირების და O-მეთილირების გზით, ასევე 2 ნაკლებად მნიშვნელოვანი გზით ტრანსამინირებით და უანგვიტ. არომატული ამინომჟავების დეკარბოქსილაზა გარდაქმნის ლევოდოპას დოფამინად. ამ ცვლის საბოლოო პროდუქტია ჰომოვანილინის და დიჰიდროქსიფენილძმარმჟავები. კატექოლ-O-მეთილ-ტრანსფერაზა იწვევს ლევოდოპას მეთილირებას 3-O-მეთილდოფას წარმოქმნით. მისი ნახევარგამოყოფის პერიოდი შეადგენს 15-17 საათს, და ავადმყოფებში, რომლებიც იღებენ მადოპარის თერაპიულ დოზებს,

ადგილი აქვს მის დაგროვებას.

ლევოდოფას პერიფერიული დეკარბოქსილირების შემცირება, თუ იგი ინიშნება ბენსერაზიდთან ერთად ხასიათდება 3-O-მეთილდოფას უფრო მაღალი პლაზმური კონცენტრაციებით და კატექოლამინების (დოფამინი, ნორადრენალინი) და ფენოკარბოქსილური მუჟავების (ჰომოვანილინის მუჟავა, დიჰიდროფენილძმრარმუჟავა) უფრო დაბალი კონცენტრაციებით. ნაწლავების ლორწოვანში და ღვიძლში ბენსერაზიდი განიცდის ჰიდროქსილირებას სამი-ჰიდროქსიბენზილჰიდრაზინის წარმოქმნით. ეს მეტაბოლიტი წარმოადგენს არომატული ამინომუჟავების დეკარბოქსილაზას ძლიერ ინჰიბიტორს.

#### 3.2.4. ელიმინაცია.

დეკარბოქსილაზას პერიფერიული ინჰიბირების ფონზე ლევოდოფას ნახევარ გამოყოფის პერიოდი შეადგენს 1,5 საათს. ხანდაზმულ პაციენტებში (65-78 წელი) პარკინსონის დაავადებით ნახევარგამოყოფის პერიოდი გრძელდება (დაახლოებით 25%-ით). ლევოდოფას პლაზმის კლირენსი შეადგენს 430მლ/წუთში. ბენსერაზიდი განიცდის სრულ ელიმინაციას მეტაბოლიზმის გზით. მეტაბოლიტები ელიმინირდება ძირითადად, შარდით (64%) და ნაკლებად განავალით (24%).

#### 3.2.5. ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში

არ არსებობს მონაცემები ურემიის და ღვიძლის უკმარისობის დროს მადლოპარის ფარმაკოკინეტიკის თავისებურებების შესახებ.

#### *ასაკის გავლენა ლევოდოფას ფარმაკოკინეტიკაზე*

ხანდაზმულ პაციენტებში პარკინსონიზმით (65-78 წ) ლევოდოფას ნახევრადდაშლის პერიოდი და AUC 25%-ით მაღალია ახლგაზრდა პოპულაციის (34-64 წ) ამავე მაჩვენებლებთან შედარებით. ასაკს არ აქვს კლინიკურად მნიშვნელოვანი გავლენა

მადოპარის ფარმაკოკინეტიკაზე.

### 3.3. პრეკლინიკური უსაფრთხოება

3.3.1. კანცეროგენობა კვლევები მადოპარის კანცეროგენობის შესახებ ჩატარებული არ არის.

### 3.3.2. მუტაგენობა

Ames ტესტის მიხედვით მადოპარსა და მის შემადგენელ კომპონენტებს (ლევოდოპას და ბენსერაზინს) მუტაგენური ეფექტი არ აღმოაჩნდათ. სხვა მონაცემები მადოპარის მუტაგენობის შესახებ არ არსებობს.

### 3.3.3. რეპროდუქციულ ფუნქციაზე გავლენა

რეპროდუქციაზე მადოპარის გავლენის შესახებ ცხოველებში ჩატარებული არ არის.

### 3.3.4. ტერატოგენობა

მადოპარის ტერატოგენობა ან /და ჩონჩხის განვითარების შეფერხება არ გამოვლენილა თაგვებში (400 მგ/კგ) , ვირთხებსა (600 მგ/კგ; 250მგ/კგ) და ბოცვრებში (120 მგ/კგ; 150მგ/კგ) ჩატარებულ კვლევებში. დედისთვის მადოპარის ტოქსიური დოზით მიღებისას აღინიშნა საშვილოსნოსშიდა სიკვდილობის გაზრდა (ბოცვრებში) და ნაყოფის წონის შემცირება (ვირთაგვებში).

### 3.3.5 სხვა

ცხოველებზე ჩატარებული ძირითადი ტოქსიკოლოგიური კვლევები მიუთითებს ჩონჩხის განვითარების დარღვევის შესაძლებლობაზე. სხვა ცხოველებზე კვლევები ჩატარებული არ არის.

## 4. ფარმაკოლოგიური მახასიათებლები

### 4.1. შენახვის პირობები

დაუშვებელია მადოპარის მიღება შეფუთვაზე მითითებული შენახვის ვადის გასვლის შემდეგ. ხსნადი -სწრაფად მოქმედი მადოპარი მიიღება ტაბლეტის წყალში გახსნიდან არაუმეტეს ნახევარი საათის განმავლობაში.

## 5. შეფუთვა

მადოპარი '62.5' :

კაფსულები - 50 მგ ლევოდოპა + 12.5 მგ ბენსერაზიდი 30, 100

მადოპარი '125' :

კაფსულები - 100 მგ ლევოდოპა + 25 მგ ბენსერაზიდი 30, 100

ჯვარედინდანაყოფიანი ტაბლეტები: 100 მგ ლევოდოპა + 25 მგ ბენსერაზიდი 30, 100

მადოპარი '250' :

კაფსულები - 200 მგ ლევოდოპა + 50 მგ ბენსერაზიდი 30, 100

ჯვარედინდანაყოფიანი ტაბლეტები- 200 მგ ლევოდოპა + 50 მგ ბენსერაზიდი 30, 100

მადოპარი ხსნადი ფორმა 62.5:

ტაბლეტები-50 მგ ლევოდოპა + 12.5 მგ ბენსერაზიდი 30, 100

მადოპარი დისპერსული ფორმა '125':

ტაბლეტები: 100 მგ ლევოდოპა + 25 მგ ბენსერაზიდი 30, 100

მადოპარი HBმ კონტროლირებულად გამონთავისუფლებადი

კაფსულები: 100 მგ ლევოდოპა + 25 მგ ბენსერაზიდი 30, 100

პრეპარატი შეინახეთ ბავშვებისათვის მიუწვდომელ ადგილას.

ნოემბერი 2015

მადოპარის ხსნადი აბები:

დამზადებულია "F. Hoffmann-La Roche Ltd" ბაზელი, შვეიცარია შეკვეთით

Roche S.p.A. Milan-ის მიერ, სეგრატე, იტალია

კაფსულები, ტაბლეტები, მადოპარი HBS

დამზადებულია შვეიცარიაში, ბაზელი

F. Hoffmann-La Roche Ltd მიერ