

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Леводопа/Бенсеразид, 100 мг/25 мг, таблетки

Леводопа/Бенсеразид, 200 мг/50 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Леводопа/Бенсеразид, 100 мг/25 мг, таблетки: каждая таблетка содержит 100 мг леводопы и 25 мг бенсеразида (в виде гидрохлорида).

Леводопа/Бенсеразид, 200 мг/50 мг, таблетки: каждая таблетка содержит 200 мг леводопы и 50 мг бенсеразида (в виде гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия докюзат.
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Леводопа/Бенсеразид, 100 мг/25 мг, таблетки:

Круглые, бледно-розовые таблетки с крестообразной риской на обеих сторонах.

Таблетку можно разделить на 2 или 4 равные дозы.

Леводопа/Бенсеразид, 200 мг/50 мг, таблетки:

Круглые, бледно-розовые таблетки с крестообразной риской на обеих сторонах.

Таблетку можно разделить на 2 или 4 равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Леводопа/Бенсеразид показан к применению у взрослых старше 25 лет по следующим показаниям:

- Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич, заболевание, характеризующееся крупноамплитудным тремором, замедленными движениями и ригидностью мышц).
- Симптоматические синдромы паркинсонизма (симптомы, напоминающие симптомы болезни Паркинсона, но являющиеся результатом интоксикации, энцефалита и альтерации головного мозга из-за артериосклероза), за исключением синдрома паркинсонизма, вызванного приемом лекарственных средств (симптомы, похожие на симптомы болезни Паркинсона, вызываемые некоторыми лекарственными средствами).

- *Дополнительные показания для приема ЛП Леводопы/Бенсеразид 100 мг/25 мг, таблетки:* идиопатический синдром беспокойных ног (СБН) и симптоматический СБН у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении гемодиализом. Примечание: перед началом лечения необходимо оценить, вызваны ли симптомы СБН дефицитом железа, который следует лечить с помощью соответствующей железозаместительной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Болезнь Паркинсона/симптоматические синдромы паркинсонизма

Дозировка зависит от тяжести экстрапирамидных симптомов и индивидуальной переносимости. Следует избегать высоких однократных доз. Лечение следует начинать с медленного повышения титрования дозы.

Лечение следует начинать с медленного увеличения дозы, чтобы ограничить нежелательные реакции и не снизить вероятность достижения терапевтического эффекта.

Стандартные дозы при болезни Паркинсона/симптоматических синдромах паркинсонизма следующие:

- Для пациентов, которые ранее не получали лечение, назначают суточную дозу по 100–200 мг леводопы + 25–50 мг бенсеразида (эквивалентно 1–2 таблеткам Леводопы/Бенсеразид 100 мг/25 мг или ½–1 таблетке Леводопы/Бенсеразид 200 мг/50 мг).
- Дозу можно увеличивать на 50 мг леводопы + 12,5 мг бенсеразида или 100 мг леводопы + 25 мг бенсеразида каждые 3–7 дней (эквивалентно ½–1 таблетке Леводопы/Бенсеразид 100 мг/25 мг или ¼–½ таблетки Леводопы/Бенсеразид 200 мг/50 мг).
- Не следует превышать суточные дозы 800 мг леводопы + 200 мг бенсеразида (эквивалентно 8 таблеткам Леводопы/Бенсеразид 100 мг/25 мг или 4 таблеткам Леводопы/Бенсеразид 200 мг/50 мг).
- Первоначально суточную дозу следует разделить на 1–4 приема. В дальнейшем суточную дозу следует разделить как минимум на 4 приема.
- При возникновении нежелательных реакций (см. раздел 4.8) необходимо либо прекратить увеличение дозы, либо ее можно временно уменьшить и снова титровать более медленно. При появлении желудочно-кишечных симптомов можно назначить противорвотные средства, такие как домперидон.
- У пациентов, которые ранее принимали только леводопу, доза леводопы в сочетании с бенсеразидом должна составлять приблизительно 20% от предыдущей дозы леводопы, чтобы сохранить уже достигнутый терапевтический эффект. Прием комбинации леводопы/бенсеразид необходимо начать через 12 ч после прекращения приема леводопы.

Синдром беспокойных ног (СБН) (Леводопы/Бенсеразид, 100 мг/25 мг, таблетки)

Дозировка зависит от тяжести СБН и переносимости, оптимальная доза должна определяться медленным индивидуализированным титрованием дозы (см. раздел 4.4).

Не следует превышать максимальную суточную дозу в 200–300 мг леводопы и 50–75 мг бенсеразида (эквивалентно 2–3 таблеткам ЛП Леводопы/Бенсеразид, 100 мг/25 мг, таблетки).

9652 - 202

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Расстройство засыпания

Начальная доза для лечения симптомов расстройства засыпания составляет 100 мг леводопы + 25 мг бенсеразида (эквивалентно 1 таблетке ЛП Леводопа/Бенсеразид, 100 мг/25 мг, таблетки). Если симптомы сохраняются, дозу можно увеличить до 200 мг леводопы + 50 мг бенсеразида (что эквивалентно 2 таблеткам ЛП Леводопа/Бенсеразид, 100 мг/25 мг, таблетки).

Расстройство засыпания, а также интрасомническое расстройство

Симптомы СБН и интрасомнического расстройства в дополнение к расстройству засыпания следует лечить, назначая данный препарат в сочетании с препаратами с пролонгированным высвобождением. Пациенты должны быть проинструктированы о приеме лекарственной формы с пролонгированным высвобождением 100 мг леводопы + 25 мг бенсеразида (например, Леводопа/Бенсеразид 100 мг/25 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением) одновременно с лекарственной формой с немедленным высвобождением 100 мг леводопы + 25 мг бенсеразида (эквивалентно 1 таблетке ЛС Леводопа/Бенсеразид, 100 мг/25 мг, таблетки) за час до сна. Если это не приводит к достаточному улучшению симптомов во второй половине ночи, дозу лекарственной формы с пролонгированным высвобождением можно увеличить до 200 мг леводопы + 50 мг бенсеразида.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов лечение должно начинаться с медленного повышения титрования дозы.

Пациенты с болезнью Паркинсона, уже получающие лечение другими противопаркинсоническими препаратами

Пациенты с болезнью Паркинсона, уже получающие лечение другими противопаркинсоническими препаратами, могут добавить леводопу/бенсеразид в свою схему лечения. Однако, как только терапевтический эффект леводопы/бенсеразида становится очевидным, следует пересмотреть дозировку другого(-их) лекарственного(-ых) препарата(ов) и постепенно уменьшить, а затем отменить его (их) прием при необходимости.

Пациенты с феноменом «ВКЛЮЧЕНИЯ-ВЫКЛЮЧЕНИЯ»

Пациентам, у которых наблюдаются сильные колебания терапевтического эффекта в течение дня (феномен «ВКЛЮЧЕНИЯ-ВЫКЛЮЧЕНИЯ»), следует разделить дозу на более мелкие и частые дозы или перейти на прием препарата с пролонгированным высвобождением.

Пациенты с печеночной или почечной недостаточностью

Пациентам с печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести или почечной недостаточностью от легкой до умеренной степени тяжести (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин) не требуется коррекция дозы ЛП Леводопа/Бенсеразид, 100 мг/25 мг, таблетки.

Нарастание симптомов

Суточная доза ЛП Леводопа/Бенсеразид, 100 мг/25 мг, таблетки не должна превышать максимальную рекомендуемую дозу, чтобы предотвратить нарастание дозы (раннее появление симптомов СБН в течение дня, ухудшение симптомов и поражение других частей тела). Если происходит нарастание симптомов, важно не превышать максимальную суточную дозу. Если развивается нарастание симптомов или наступает рецидив, следует рассмотреть вопрос о начале

сопутствующего лечения с одновременным снижением дозы леводопы или постепенным ее снижением, а затем отменой леводопы и заменой ее другим лекарственным препаратом.

Дети

Препарат Леводопа/Бенсеразид противопоказан у детей и взрослых младше 25 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Таблетки Леводопа/Бенсеразид можно разделить для облегчения проглатывания или точного индивидуального дозирования.

Болезнь Паркинсона/симптоматические синдромы паркинсонизма

По возможности таблетки следует принимать не менее чем за 30 минут до или через 1 час после еды. Нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, которые возникают в основном на ранних этапах лечения, можно в значительной степени контролировать, принимая леводопу/бенсеразид с пищей или жидкостью, или путем медленного титрования дозы.

Леводопа/Бенсеразид обычно принимают в течение длительного периода времени (заместительная терапия). При хорошей переносимости лечение не ограничивается во времени.

Синдром беспокойных ног (СБН) (Леводопа/Бенсеразид, 100 мг/25 мг, таблетки)

Таблетки следует принимать за час до сна. Таблетки лучше всего запивать жидкостью и заедать печеньем.

Таблетки обычно принимают в течение длительного периода времени. Постоянная потребность в приеме Леводопа/Бенсеразид, 100 мг/25 мг должна подвергаться критическому анализу через определенные периоды времени.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Применение у пациентов младше 25 лет (должно быть завершено развитие костей скелета).
- Тяжелые эндокринные нарушения, например гипертиреоз, синдром Кушинга и феохромоцитомы.
- Тяжелые заболевания обмена веществ, печени, почек и костного мозга.
- Тяжелое заболевание почек, не поддающееся лечению диализом (у пациентов с синдромом беспокойных ног).
- Тяжелые сердечные заболевания, например, тяжелая тахикардия, тяжелые сердечные аритмии и сердечная недостаточность.
- Эндогенные и экзогенные психозы.
- Сопутствующее лечение резерпином или неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (МАО). Прием ингибиторов МАО следует прекратить по крайней мере за 2 недели до начала лечения леводопой/бенсеразидом. Однако не противопоказан прием селективных ингибиторов МАО-В, таких как селегилин и разагилин, или селективных ингибиторов МАО-А, таких как моклобемид. Комбинация ингибиторов МАО-А и МАО-В эквивалентна неселективному

ингибированию МАО, и, следовательно, эту комбинацию ~~нельзя применять совместно~~ с леводопой/бенсеразидом (см. раздел 4.5).

- Узкоугольная глаукома.

- Беременность: препарат Леводопа/Бенсеразид нельзя принимать беременным женщинам или женщинам детородного возраста при отсутствии адекватной контрацепции (см. раздел 4.6). Если наступает беременность у женщины, принимающей препарат Леводопа/Бенсеразид, прием лекарственного препарата следует прекратить в соответствии с рекомендациями лечащего врача.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

У людей, имеющих факторы риска, могут возникать реакции гиперчувствительности.

Сообщалось, что леводопа/бенсеразид связаны с изменениями анализа крови (гемолитическая анемия, лейкопения и тромбоцитопения) (см. раздел 4.8). Были отдельные сообщения об агранулоцитозе и панцитопении у пациентов, получавших леводопу/бенсеразид; связь с терапией леводопой/бенсеразидом невозможно было установить или полностью исключить. Следовательно, пациентам следует регулярно проводить анализ крови в период начала лечения и регулярно в течение всего периода лечения.

Следует проявлять осторожность у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, ранее существовавшими сердечными аритмиями, ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью. Следовательно, следует часто проводить контроль ЭКГ и показателей кровообращения в начале лечения и регулярно в течение всего периода лечения.

Пациенты с язвой желудочно-кишечного тракта в анамнезе и пациенты с остеопорозом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

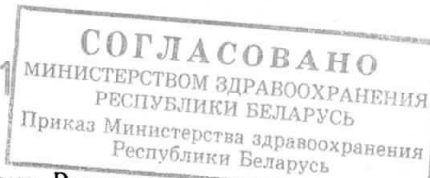
Пациентам с открытоугольной глаукомой требуется периодический контроль внутриглазного давления, поскольку леводопа теоретически может повышать внутриглазное давление.

Пациенты с факторами риска (например, пожилые пациенты, пациенты, одновременно принимающие гипотензивные средства или другие лекарственные препараты с ортостатическим потенциалом) могут нечасто испытывать ортостатическую гипотензию (см. раздел 4.8). Эти пациенты, а также пациенты с ортостатической гипотонией, должны находиться под тщательным наблюдением, особенно в начале лечения или при увеличении дозы. Однако гипотонические нарушения кровообращения обычно можно контролировать, снижая дозу леводопы/бенсеразида.

Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота и диарея (см. раздел 4.8), которые возникают в основном в начале лечения, в значительной степени можно контролировать путем приема леводопы/бенсеразида вместе с пищей или жидкостью, или путем более медленного титрования дозы.

Во время лечения препаратом Леводопа/Бенсеразид может возникнуть депрессия (см. раздел 4.8). Однако депрессия также может быть частью клинической картины у пациентов с болезнью Паркинсона или синдромом беспокойных ног. Поэтому за всеми пациентами следует тщательно наблюдать на предмет наличия психологических изменений и депрессии с суицидальными идеями или без них.

Синдром дофаминовой дисрегуляции (СДД): небольшая группа пациентов испытывает когнитивные и поведенческие нарушения, которые могут быть напрямую связаны с приемом увеличивающихся доз лекарственного препарата вопреки рекомендациям врача.



Лечение препаратом Леводопа/Бенсеразид нельзя прекращать резко. Резкое прекращение приема препаратов, содержащих леводопу, после многих лет лечения, может привести к развитию злокачественного синдрома отмены леводопы, включая гиперпирексию и мышечную ригидность, возможно, психологические отклонения и повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови. Дополнительные симптомы в тяжелых случаях могут включать в себя миоглобинурию, рабдомиолиз и острую почечную недостаточность или акинетический криз. Эти состояния опасны для жизни. При появлении этих симптомов следует наблюдать за пациентом, при необходимости, его госпитализируют. Необходимо немедленно начать соответствующее симптоматическое лечение, которое может включать в себя возобновление терапии леводопой/бенсеразидом после соответствующей оценки состояния. Поэтому временная отмена леводопы по терапевтическим причинам может производиться только в условиях стационара.

На более поздних этапах лечения может возникнуть дискинезия (например, хореоформная или атетотическая; см. раздел 4.8), которую обычно можно контролировать путем снижения дозы.

Колебания терапевтического ответа (эпизоды «замирания», ухудшение состояния к концу действия дозы и феномены «ВКЛЮЧЕНИЯ-ВЫКЛЮЧЕНИЯ»; см. раздел 4.8) могут возникать после длительного лечения и обычно уменьшаются или становятся переносимыми путем корректировки дозы и более частого приема меньших разовых доз. Попытка снова увеличить дозу леводопы для улучшения терапевтического эффекта может быть впоследствии предпринята постепенно (см. раздел 4.2).

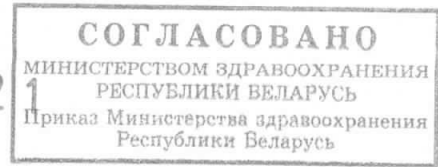
Если пациенту требуется общая анестезия, режим приема препарата Леводопа/Бенсеразид следует продолжать, на сколько возможно, до начала хирургической процедуры, за исключением случая применения галотана. Если требуется общая анестезия с галотаном, прием препарата Леводопа/Бенсеразид следует прекратить за 12–48 часов до хирургической процедуры, поскольку при совместном применении леводопы/бенсеразида и галотана могут возникнуть перепады артериального давления и/или аритмии. Терапия препаратом Леводопа/Бенсеразид может быть возобновлена после операции; дозировку следует медленно увеличивать до предоперационного уровня.

Леводопа ассоциируется с сонливостью и эпизодами внезапного засыпания. В очень редких случаях сообщалось о внезапном засыпании во время повседневной деятельности, в некоторых случаях без осознания или каких-либо предупреждающих знаков. Об этом следует проинформировать пациентов и посоветовать соблюдать осторожность при вождении или управлении механизмами во время лечения леводопой. Пациенты, которые испытали сонливость и/или эпизоды внезапного засыпания, должны воздерживаться от вождения или управления механизмами.

Кроме того, следует рассмотреть возможность снижения дозы или прекращения терапии (см. раздел 4.7).

Расстройство импульсного контроля

Пациентов следует регулярно наблюдать на предмет развития расстройства импульсного контроля. Пациенты и лица, осуществляющие уход, должны быть осведомлены о том, что у пациентов, принимающих агонисты дофамина и/или другие дофаминергические препараты, содержащие леводопу, могут возникать поведенческие симптомы расстройства импульсного контроля, включая патологическое пристрастие к азартным играм, повышенное либидо, гиперсексуальность, неконтролируемые траты или покупки, переедание и неконтролируемое переедание. При развитии таких симптомов рекомендуется пересмотр лечения.



Лабораторные исследования

Во время лечения леводопой/бенсеразидом следует периодически проводить анализ крови и мониторинг функции печени, почек и сердца. Пациентам с сахарным диабетом следует чаще сдавать анализы на уровень глюкозы в крови, а дозировку противодиабетической терапии следует корректировать в соответствии с уровнем глюкозы в крови.

Злокачественная меланома

Эпидемиологические исследования показали, что у пациентов с болезнью Паркинсона риск развития меланомы примерно в 2–6 раз выше, чем у населения в целом. Неизвестно, вызван ли наблюдаемый повышенный риск болезнью Паркинсона или другими факторами, такими как лечение леводопой. Поэтому пациентам и медицинским работникам рекомендуется регулярно контролировать кожу на предмет подозрительных изменений, указывающих на меланому, во время терапии леводопой/бенсеразидом. Регулярные осмотры кожи должны выполняться квалифицированными специалистами (например, дерматологами).

Дополнительные меры предосторожности/предупреждения для пациентов с синдромом беспокойных ног

У пациентов с более тяжелым синдромом беспокойных ног и у пациентов, которым требуются более высокие дозы леводопы/бенсеразида, нарастание симптомов может ограничить необходимость длительного приема леводопы/бенсеразида.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, т.е. по сути «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетическое взаимодействие

Совместное применение антихолинергического действующего вещества тригексифенидила стандартной лекарственной формой леводопы/бенсеразид снижает скорость, но не степень всасывания леводопы. Тригексифенидил, принимаемый совместно с препаратом в лекарственной форме с контролируемым высвобождением леводопы/бенсеразида, не влияет на фармакокинетику леводопы.

Сульфат железа снижает максимальную концентрацию в плазме и площадь под кривой (AUC) леводопы на 30–50%. Фармакокинетические изменения, наблюдаемые при сопутствующем лечении сульфатом железа, оказались клинически значимыми у некоторых, но не у всех пациентов.

Метоклопрамид увеличивает скорость абсорбции леводопы.

Домперидон может увеличивать биодоступность леводопы за счет стимуляции опорожнения желудка; совместное применение леводопы с домперидоном может быть связано с повышенным риском развития сердечных аритмий.

Фармакодинамическое взаимодействие

Лекарственные препараты, действующие на экстрапирамидную двигательную систему

Опиоиды, резерпин-содержащие гипотензивные лекарственные препараты и нейролептики снижают эффект леводопы/бенсеразида.

Антипсихотические средства

Одновременное применение антипсихотических средств, блокирующих рецепторы дофамина, особенно антагонистов D₂-рецепторов, может подавлять действие леводопы/бенсеразида, поэтому их совместное назначение необходимо осуществлять с осторожностью. Следует тщательно наблюдать за пациентами на предмет возможной потери противопаркинсонического эффекта и ухудшения симптомов паркинсонизма.

Ингибиторы МАО

Препарат Леводопа/Бенсеразид нельзя назначать одновременно с необратимым, неселективным ингибитором моноаминоксидазы (ИМАО). Назначение селективного ингибитора МАО-В (например, селегилина в дозе до 10 мг в сутки или разагилина) или селективного ингибитора МАО-А (например, моклобемида) не противопоказано. Селегилин может усиливать противопаркинсонический эффект леводопы, не вызывая опасных взаимодействий.

Совместное применение ингибиторов МАО-А и МАО-В по своему чистому эффекту эквивалентно неселективному ингибированию МАО, и, следовательно, эту комбинацию нельзя назначать одновременно с препаратом Леводопа/Бенсеразид (см. раздел 4.3).

При одновременном применении неселективного необратимого ИМАО (например, транилципромина) гипертонический криз может возникнуть уже через 2 недели после отмены приема ИМАО. Таким образом, между прекращением лечения неселективным ИМАО и началом терапии леводопой/бенсеразидом должен быть предусмотрен интервал без лечения не менее 2 недель.

Симпатомиметические препараты

Совместное применение леводопы/бенсеразида с симпатомиметическими препаратами, такими как эпинефрин (адреналин), норэпинефрин (норадреналин), изопротеренол или амфетамин, может усиливать их действие, поэтому прием этих комбинаций не рекомендуется. Если окажется необходимым одновременное применение леводопы/бенсеразида с симпатомиметическими препаратами, следует контролировать сердечно-сосудистую систему и снизить дозу симпатомиметического(-их) препарата(-ов).

Другие противопаркинсонические препараты (дополнительные возможные взаимодействия у пациентов с болезнью Паркинсона/симптоматическими синдромами паркинсонизма)

Возможна комбинация леводопы/бенсеразида с другими противопаркинсоническими препаратами (например, агонистами дофамина, амантадином, антихолинергическими средствами, селегилином, бромокриптином), но могут усиливаться как желательные, так и нежелательные эффекты лечения, а также может потребоваться снижение дозы леводопы/бенсеразида или других веществ. При начале дополнительного лечения ингибитором катехол-О-метилтрансферазы может потребоваться снижение дозы леводопы/бенсеразида. При добавлении леводопы/бенсеразида не следует резко отменять ранее существовавшее лечение антихолинергическими препаратами, поскольку леводопа оказывает действие не сразу.

Антигипертензивные препараты

Симптоматическая ортостатическая гипотензия наблюдалась при добавлении комбинации леводопы и ингибитора декарбоксилазы к лечению пациентов, уже получавших гипотензивные

препараты. Поскольку действие гипотензивных препаратов может усиливаться, необходимо регулярно контролировать артериальное давление, чтобы при необходимости можно было скорректировать дозу.

Продукты с высоким содержанием белка

Одновременный прием пищи с высоким содержанием белка может уменьшить эффекты леводопы/бенсеразида.

Изменения диагностических лабораторных испытаний

Может быть затруднено проведение некоторых диагностических лабораторных испытаний:

- леводопа может мешать проведению диагностических лабораторных испытаний на катехоламины, креатинин, мочевую кислоту и глюкозу;
- ложноположительное определение кетоновых тел по тест-полоске (эта реакция не меняется при кипячении пробы мочи);
- ложноотрицательное определение глюкозы в моче глюкозооксидазным методом;
- ложноположительный тест Кумбса.

Примечание

Общая анестезия с галотаном

Если требуется общая анестезия с галотаном, прием леводопы/бенсеразида следует прекратить за 12–48 часов до хирургической процедуры, поскольку могут возникнуть перепады артериального давления и/или аритмии.

Информацию об общей анестезии с другими анестетиками см. в разделе 4.4.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения препаратом Леводопа/Бенсеразид. В случае наступления беременности прием леводопы/бенсеразида следует прекратить, постепенно снижая дозу.

Беременность

Препарат Леводопа/Бенсеразид нельзя принимать во время беременности (см. раздел 4.3), так как отсутствует опыт определения репродуктивной токсичности у людей, которая была описана в исследованиях на животных для обоих действующих веществ (см. раздел 5.3).

Лактация

Леводопа подавляет секрецию пролактина и, следовательно, снижает лактацию. Поскольку неизвестно, проникает ли бенсеразид в грудное молоко, женщинам не следует кормить грудью во время лечения леводопой/бенсеразидом, поскольку после введения бенсеразида у животных наблюдались дегенеративные изменения в костях скелета. Если в период лактации требуется лечение леводопой/бенсеразидом, грудное вскармливание следует прекратить.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Леводопа/Бенсеразид оказывает выраженное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Пациенты, которые испытывают сонливость и/или внезапные приступы сна во время приема леводопы/бенсеразида, должны быть проинформированы о том, что они должны воздерживаться от вождения любых транспортных средств или участия в деятельности, при которой нарушение бдительности может подвергнуть себя или других риску получения серьезной травмы или смерти, пока не исчезнут приступы сонливости и внезапного сна (см. раздел 4.4).

4.8. Нежелательные реакции

Прием препарата Леводопа/Бенсеразид может вызывать перечисленные ниже нежелательные реакции, частота которых неизвестна, т.е. не может быть оценена на основании имеющихся данных.

Дополнительные возможные нежелательные реакции у пациентов с синдромом беспокойных ног

В двух плацебо-контролируемых перекрестных исследованиях следующие нежелательные реакции наблюдались у более чем 1/100 пациентов после приема леводопы/бенсеразида при лечении синдрома беспокойных ног и чаще, чем после приема плацебо: головная боль, головокружение, инфекции, желудочно-кишечные расстройства (сухость во рту, тошнота, диарея), а также изменения ЭКГ (сердечные аритмии).

Оценка нежелательных реакций основана на следующей информации о частоте:

Очень часто	$\geq 1/10$
Часто	$\geq 1/100$, но $< 1/10$
Нечасто	$\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$
Редко	$\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$
Очень редко	$< 1/10\ 000$
Частота неизвестна	На основании имеющихся данных оценить невозможно

Табличное резюме нежелательных реакций

<i>Инфекции и инвазии</i>	
Частота неизвестна:	лихорадочные инфекции, бронхит, ринит.
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Частота неизвестна:	гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения.

Нарушения метаболизма и питания	
Частота неизвестна:	анорексия.
Психические нарушения	
Частота неизвестна:	синдром дофаминовой дисрегуляции (СДД), спутанность сознания, депрессия, возбуждение*, тревожность*, галлюцинации*, бред*, дезориентация во времени*, патологическое влечение к азартным играм, повышенное либидо, гиперсексуальность, неконтролируемые траты или покупки, переедание.
<i>Дополнительные возможные нежелательные реакции у пациентов с болезнью Паркинсона/симптоматическими синдромами паркинсонизма</i>	
Частота неизвестна:	нарушения сна*.
<i>Дополнительные возможные нежелательные реакции у пациентов с синдромом беспокойных ног</i>	
Частота неизвестна:	нарушения сна, не вызванные синдромом беспокойных ног*.
Нарушения со стороны нервной системы	
Частота неизвестна:	потеря вкуса, изменение вкуса, дискинезия (хореоформная и атетотическая), усталость, чрезмерная дневная сонливость, внезапное засыпание, головокружение, головная боль, сухость во рту.
<i>Дополнительные возможные нежелательные реакции у пациентов с болезнью Паркинсона/симптоматическими синдромами паркинсонизма</i>	
Частота неизвестна:	колебания терапевтического ответа (эпизоды «замирания», ухудшение состояния к концу действия дозы и феномен «ВКЛЮЧЕНИЯ-ВЫКЛЮЧЕНИЯ»).
Нарушения со стороны сердца	
Частота неизвестна:	аритмия.
Нарушения со стороны сосудов	
Частота неизвестна:	ортостатическая гипотензия.

<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Частота неизвестна:	тошнота, рвота, диарея, изменение цвета слюны, изменение цвета языка, изменение цвета зубов, изменение цвета слизистой оболочки полости рта.
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Частота неизвестна:	повышение уровня печеночных трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение уровня γ -глутамилтрансферазы.
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Частота неизвестна:	кожные аллергические реакции (например, кожный зуд, сыпь).
<i>Дополнительные возможные нежелательные реакции у пациентов с синдромом беспокойных ног</i>	
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	
Частота неизвестна:	синдром беспокойных ног.
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Частота неизвестна:	повышение азота мочевины крови (АМК), хроматурия.

* Данные нежелательные реакции могут возникать, в частности, у пожилых пациентов и пациентов с такими нарушениями в анамнезе.

Описание отдельных нежелательных реакций

Расстройство импульсного контроля

Патологическое влечение к азартным играм, повышенное либидо, гиперсексуальность, неконтролируемые траты или покупки, переедание могут возникать у пациентов, принимающих агонисты дофамина или другие дофаминергические лекарственные средства, содержащие леводопу (см. раздел 4.4).

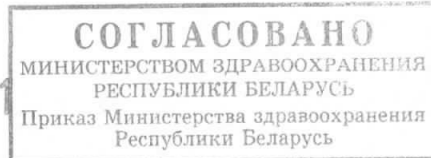
Нарушения со стороны нервной системы

На более поздних стадиях лечения леводопой/бенсеразидом могут возникать дискинезии (например, хореоформные или атетотические) (см. раздел 4.4). Обычно они проходят или становятся переносимыми при снижении дозы.

Комбинация леводопа/бенсеразид ассоциируется с усталостью и очень редко с чрезмерной дневной сонливостью и эпизодами внезапного засыпания (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны сосудов

Ортостатические явления обычно улучшаются после снижения дозы.



Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, которые возникают в основном на ранних этапах лечения, можно в значительной степени контролировать, принимая леводопу/бенсеразид с пищей или жидкостью, или путем медленного увеличения дозы.

Лабораторные и инструментальные данные

Может измениться цвет мочи, обычно моча приобретает красный оттенок, который темнеет со временем. Эти изменения происходят из-за действия метаболитов и не вызывают беспокойства.

Другие жидкости или ткани организма также могут быть обесцвечены или окрашены, включая слюну, язык, зубы или слизистую оболочку полости рта.

Дополнительные возможные нежелательные реакции у пациентов с болезнью Паркинсона/симптоматическими синдромами паркинсонизма

Нарушения со стороны нервной системы

После длительного лечения могут возникать колебания терапевтического ответа (эпизоды «замирания», ухудшение состояния к концу действия дозы и феномен «ВКЛЮЧЕНИЯ-ВЫКЛЮЧЕНИЯ») (см. раздел 4.4). Эти явления также обычно проходят или становятся переносимыми при корректировке дозы или более частого введения меньших однократных доз. Попытка снова увеличить дозу леводопы для улучшения терапевтического эффекта может быть впоследствии предпринята постепенно.

Дополнительные возможные нежелательные реакции у пациентов с СБН

Развитие нарастания симптомов (сдвиг во времени появления симптомов СБН с вечера/ночи на ранний полдень или вечер до приема следующей вечерней дозы) является наиболее частой нежелательной реакцией на длительное лечение дофаминергическими средствами.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы и признаки передозировки качественно похожи на нежелательные реакции, наблюдаемые при терапевтических дозах леводопы/бенсеразид, но могут быть более тяжелыми. Таким образом, передозировка может привести к нежелательным реакциям со стороны сердечно-сосудистой системы (например, сердечной аритмии), психическим расстройствам (например, спутанности сознания и бессоннице), нежелательным реакциям со стороны желудочно-кишечного тракта (например, тошноте и рвоте) и патологическим произвольным движениям (см. раздел 4.8).

Если пациент превысил дозу ЛП Леводопы/Бенсеразид, капсулы с пролонгированным высвобождением, появление симптомов и признаков может быть отложено из-за замедленного всасывания действующих веществ из желудка.

Лечение

Следует контролировать жизненно важные функции организма и принимать поддерживающие меры в соответствии с клиническим состоянием пациента. В частности, нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы могут потребовать применения антиаритмических средств, а нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы (ЦНС) могут потребовать применения стимуляторов дыхания или нейролептиков.

Кроме того, при приеме ЛП Леводопы/Бенсеразид, капсулы с пролонгированным высвобождением, следует предотвращать дальнейшее всасывание с помощью соответствующего метода

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Дофаминергические средства. Леводопы и l-допа-декарбоксилазы ингибитор.

Код АТХ: N04BA02

Механизм действия

Леводопы — это аминокислота, которая в сочетании с бенсеразидом, ингибитором периферической декарбоксилазы, используется для восполнения дефицита дофамина в ЦНС.

Клиническая фармакология (синдром беспокойных ног)

Дофаминергическая система может быть вовлечена в патогенез синдрома беспокойных ног. Таким образом, эффективность замены леводопы была продемонстрирована у пациентов с синдромом беспокойных ног.

Клиническая эффективность и безопасность

Поскольку не менее 95 % леводопы, вводимой перорально, декарбоксилируется в экстрацеребральных органах (кишечник, печень, почки, сердце, желудок), только небольшие количества леводопы достигают ЦНС при ее введении в виде монотерапии. Экстрацеребральное образование дофамина и адренергических веществ, вырабатываемых из него, вызывают многочисленные нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, наблюдаемые при монотерапии леводопой.

В дозе, которая содержится в данном препарате, бенсеразид, ингибитор декарбоксилазы, не проникает в головной мозг в заметных количествах (менее 6 % от концентрации в плазме). Одновременное применение бенсеразид почти полностью подавляет периферическое декарбоксилирование леводопы, особенно в слизистой оболочке кишечника. В результате доза леводопы, необходимая для получения аналогичных клинических эффектов, может быть снижена примерно до 20 % от дозы, необходимой при введении леводопы в виде монотерапии. Таким образом, в значительной степени можно избежать нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы от дофамина, производимого периферическим путем. Бенсеразидный компонент комбинации приводит к увеличению концентрации пролактина в результате ингибирования декарбоксилазы.

Клинические исследования СБН

Клинические исследования документально подтверждают превосходство леводопы и бенсеразид над плацебо по всем показателям идиопатического и уремического синдрома беспокойных ног: леводопа и бенсеразид уменьшали двигательные симптомы синдрома беспокойных ног (количество периодических движений ногами), вызывающие прерывание сна и сокращение времени сна. Существенно улучшается качество сна. Задержка сна уменьшается, а общая продолжительность сна увеличивается. Пациенты и лечащие врачи оценили качество сна как значительно лучшее при лечении леводопой и бенсеразидом, чем при приеме плацебо. Одновременное применение леводопы и бенсеразид с немедленным и замедленным высвобождением за час до сна позволяет контролировать симптомы синдрома беспокойных ног в течение ночи.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Леводопа всасывается в основном из проксимального отдела тонкого кишечника, независимо от области. Время достижения максимальной концентрации леводопы в плазме (t_{max}) составляет приблизительно 1 час после приема препарата с немедленным высвобождением.

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

Прием пищи снижает скорость и степень всасывания леводопы. Максимальные концентрации леводопы в плазме снижаются на 30 % и задерживаются в два или три раза при приеме леводопы/бенсеразид со стандартным приемом пищи. Степень всасывания лекарственного препарата снижается на 15 % при приеме во время еды. На всасывание леводопы также влияют изменения времени опорожнения желудка.

Распределение

Леводопа проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) с помощью механизма насыщаемого всасывания. Не связывается активно с белками плазмы. Объем распределения составляет 57 литров. AUC леводопы в спинномозговой жидкости составляет 12 % от AUC в плазме.

В отличие от леводопы, бенсеразид не проникает через ГЭБ в терапевтических дозах. Концентрация бенсеразид наиболее высока в почках, легких, тонком кишечнике и печени. Бенсеразид проходит через плаценту.

Биотрансформация

Леводопа в основном метаболизируется путем декарбоксилирования, O-метилирования, трансаминирования и окисления. Основным метаболическим путем леводопы является декарбоксилирование ароматической аминокислотной декарбоксилазой до дофамина. Основными метаболитами являются гомованиловая кислота и дигидроксифенилуксусная кислота. Метоксилирование леводопы до 3-O-метилдопы с помощью катехин-O-метилтрансферазы (СОМТ) является вторичным метаболическим путем. Период полувыведения 3-O-метилдопы составляет 15 часов. Таким образом, этот метаболит накапливается у пациентов, получающих терапевтические дозы леводопы/бенсеразида.

Совместное применение леводопы и бенсеразида снижает периферическое декарбоксилирование. Это проявляется в повышении уровня аминокислот в плазме (леводопа, 3-O-метилдопа) и снижении в плазме катехоламинов (дофамин, норадреналин) и фенилкарбоновых кислот (гомованиловая кислота, дигидроксифенилуксусная кислота).

Бенсеразид гидролизуется до тригидроксibenзилгидразина в стенке кишечника и печени. Этот метаболит является активным ингибитором ароматической аминокислотной декарбоксилазы.

Элиминация

Когда леводопа-декарбоксилаза подавляется в периферической системе, период полувыведения леводопы составляет примерно 1,5 часа. У пожилых пациентов с болезнью Паркинсона (65–78 лет) период полувыведения увеличивается примерно на 25 %. Клиренс леводопы составляет 430 мл/мин.

Бенсеразид практически полностью выводится в виде метаболитов. Метаболиты в основном выводятся через почки (64 %) и, в меньшей степени, с калом (24 %).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Леводопа не накапливается у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести.

5.3. Данные доклинической безопасности

Хроническая токсичность

В исследованиях хронической токсичности на крысах пероральное введение леводопы и бенсеразида вызывало дозозависимые изменения в костях скелета, происходящие в незамкнутых эпифизарных дисках. Костные изменения наблюдались только у растущих животных и были вызваны действием бенсеразида. У собак после приема высоких доз наблюдались дозозависимое повышение ферментов печени, жировая дегенерация печени, удлинение протромбинового времени и уменьшение гемопозитической ткани костного мозга.

Генотоксичность

При проведении теста Эймса не наблюдалось мутагенного действия леводопы и бенсеразида. Другие результаты отсутствуют.

Канцерогенный потенциал

Исследования канцерогенности не проводились.



Репродуктивная токсичность

Исследования фертильности с леводопой/бенсеразидом не проводились.

Исследования репродуктивной токсичности леводопы/бенсеразиды не показали тератогенного эффекта или влияния на развитие скелета у мышей (400 мг/кг), крыс (600 мг/кг; 250 мг/кг) и кроликов (120 мг/кг; 150 мг/кг).

Дозы, токсичные для беременных самок, вызвали повышение эмбриональной гибели кроликов и снижение массы плода у крыс.

Дозы леводопы, токсичные для беременных самок, вводимые во время органогенеза, вызывали гибель эмбрионов, аномалии сердечно-сосудистой системы и аномалии ребер у кроликов, но не у крыс и мышей. Для бенсеразиды были описаны скелетные аномалии у крыс.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция гидрофосфат

Маннитол (E421)

Целлюлоза микрокристаллическая

Кросповидон К30

Крахмал прежелатинизированный (кукуруза)

Магния стеарат

Этилцеллюлоза

Железа оксид красный (E172)

Кремния диоксид коллоидный безводный

Натрия докузат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

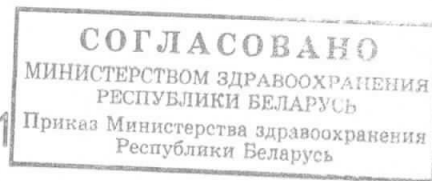
3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

Хранить в оригинальной упаковке (пачка картонная). Хранить флакон плотно закрытым для защиты содержимого от влаги.

6.5. Характер и содержание упаковки



Леводопа/Бенсеразид, 100 мг/25 мг, таблетки

Флаконы из ПЭВП с полиэтиленовой крышкой с защитой от открытия детьми, содержащие 100 таблеток. Флакон содержит пластиковый контейнер белого цвета с силикагелем в качестве осушителя.

Леводопа/Бенсеразид, 200 мг/50 мг, таблетки

Флаконы из ПЭВП с полиэтиленовой крышкой с защитой от открытия детьми, содержащие 100 таблеток. Флакон содержит пластиковый контейнер белого цвета с силикагелем в качестве осушителя.

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Турция

Saba Ilac Sanayii ve Ticaret A.S.

Halkalı Merkez Mahallesi, Basın

Ekspres Caddesi No:1,

Kucukcekmece. Çekmece

İstanbul

Тел.: (212) 692 92 92

Факс: (212) 697 70 85

Электронная почта: info@sabailac.com.tr

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

ООО «КростонТрейд»

220020, г. Минск, ул. Тимирязева 72, 1006,

Тел: (33) 990 69 89

Эл. почта: reg@kroston.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

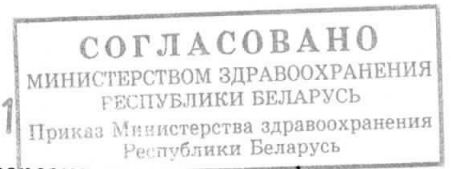
11063/21

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

НД РБ

9652 - 2021



Общая характеристика лекарственного препарата Леводопа/бенсеразид доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства-члена Евразийского экономического союза www.rceth.by.