ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КОНФУНДУС® ТРІО

(CONFUNDUS® TRIO)

Склад:

діючі речовини: леводопа, карбідопа, ентакапон;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 50 мг леводопи, 12,5 мг карбідопи, 200 мг ентакапону

або 100 мг леводопи, 25 мг карбідопи, 200 мг ентакапону,

або 150 мг леводопи, 37,5 мг карбідопи, 200 мг ентакапону,

або 200 мг леводопи, 50 мг карбідопи, 200 мг ентакапону;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, повідон, магнію стеарат, гіпромелоза, цукроза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), полісорбат 80, гліцерин 85 %.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті оболонкою, по 50/12,5/200 мг: коричнево-червоного, сірувато-червоного кольору, круглі, двоопуклі, з позначкою LCE 50 з одного боку;

таблетки, вкриті оболонкою, по 100/25/200 мг: коричнево-червоного, сірувато-червоного кольору, овальні, з позначкою LCE 100 з одного боку;

таблетки, вкриті оболонкою, по 150/37,5/200 мг: коричнево-червоного, сірувато-червоного кольору, форми продовгуватого еліпсу, з позначкою LCE 150 з одного боку;

таблетки, вкриті оболонкою, по 200/50/200 мг: темного коричнево-червоного кольору, овальні, з позначкою LCE 200 з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби для лікування захворювань нервової системи. Протипаркінсонічні препарати. Допамінергічні засоби. ДОФА та його похідні. Леводопа,

інгібітор декарбоксилази та інгібітор КОМТ. Код АТХ N04B A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Згідно з сучасними уявленнями, симптоми хвороби Паркінсона пов’язані зі зниженням кількості допаміну в смугастому тілі. Допамін не проходить крізь гематоенцефалічний бар’єр. Леводопа, попередник допаміну, проходить через гематоенцефалічний бар’єр та послаблює симптоми хвороби. Якщо леводопу приймати без інгібіторів метаболічних ферментів, вона більшою мірою метаболізується на периферії і лише невелика частина прийнятої дози досягає центральної нервової системи.

Карбідопа та бенсеразид, інгібітори ДДК, зменшують периферичний метаболізм леводопи до допаміну, тому більша кількість леводопи досягає мозку. Коли пригнічення декарбоксилування леводопи знижується при одночасному застосуванні інгібіторів ДДК, можна застосовувати меншу дозу леводопи, що знижує розвиток таких побічних реакцій, як нудота.

У випадку пригнічення декарбоксилази інгібітором ДДК катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) стає основним периферичним метаболічним шляхом, що прискорює перетворення леводопи у 3-О-метилдопу (3-ОМД), яка є потенційно шкідливим метаболітом леводопи. Ентакапон є зворотним специфічним інгібітором КОМТ, який головним чином діє периферично та який був розроблений для прийому разом з леводопою. Ентакапон уповільнює кліренс леводопи з кровообігу, що призводить до збільшення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) у фармакокінетичному профілі леводопи. Отже, клінічна відповідь на кожну дозу леводопи посилюється та стає тривалішою.

Дія препарату підтверджується результатами клінічних досліджень, які грунтуються на подвійно сліпому методі.

Фармакокінетика.

Загальні характеристики активних компонентів.

Абсорбція/розподіл. Існують істотні міжгрупові та внутрішньогрупові відмінності всмоктування леводопи, карбідопи та ентакапону. Леводопа та ентакапон швидко всмоктуються та виводяться. Порівняно з леводопою карбідопа всмоктується та виводиться дещо повільніше. Біодоступність леводопи становила 15-33 % у разі прийому окремо від двох інших активних компонентів, біодоступність карбідопи становила 40-70 %, а ентакапону - 35 % після прийому дози 200 мг перорально. Їжа, багата на числені нейтральні амінокислоти, може призводити до затримки та зниження абсорбції леводопи. На всмоктування ентакапону їжа значно не впливає. Об’єм розподілу леводопи (0,36-1,6 л/кг) та ентакапону (0,27 л/кг) незначний, дані про об’єм розподілу карбідопи відсутні.

Леводопа зв’язується з білками плазми лише незначною мірою, приблизно на 10-30 %, а карбідопа – приблизно на 36 %, тоді як ентакапон значно зв’язується з білками плазми (приблизно 98 %), головним чином з альбуміном сироватки крові. У терапевтичних

концентраціях ентакапон не заміщує інші ліки, які зв'язуються екстенсивно (наприклад, варфарин, саліцилова кислота, бутадіон або діазепам), і не заміщується значною мірою жодним із цих препаратів у терапевтичних або більш високих концентраціях.

Метаболізм та виведення: леводопа екстенсивно метаболізується з утворенням різних метаболітів, найважливіші шляхи – це декарбоксилювання ДОФА-декарбоксилазою (ДДК) та О-метилювання катехол-О-метилтрансферазою (КОМТ).

Карбідопа метаболізується до двох основних метаболітів, які виводяться із сечею у вигляді глюкуронідів та незв'язаних сполук. Незмінена карбідопа становить 30 % загального виведення з сечею.

Ентакапон майже повністю метаболізується перед виведенням із сечею (10-20 %) та жовчю/фекаліями (80-90 %). Основний метаболічний шлях - глюкуронізація ентакапону, а його активний метаболіт - цис-ізомер - становить приблизно 5 % від загальної кількості ентакапона у плазмі крові.

Загальний кліренс леводопи перебуває у межах 0,55-1,38 л/кг/год, а ентакапону – у межах 0,70 л/кг/год. Період напіввиведення ($t_{1/2el}$) леводопи становить 0,6-1,3 години, карбідопи – від 2 до 3 годин та ентакапону – від 0,4 до 0,7 години для кожного інгредієнта окремо.

Завдяки короткому періоду напіввиведення при повторному прийомі стабільного накопичення леводопи або ентакапону не відбувається.

Дані досліджень in vitro з використанням мікросомних препаратів печінки людини показують, що ентакапон інгібує цитохром P450 2C9 (IC50~4μM). Ентакапон незначно або взагалі не інгібує інші типи ізоферментів цитохрому P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A та CYP2C19).

Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів.

Пацієнти літнього віку: якщо леводопу приймати без карбідопи та ентакапону, її всмоктування у пацієнтів літнього віку інтенсивніше, а виведення - повільніше, ніж у молодих суб'єктів. Однак при комбінації карбідопи з леводопою всмоктування леводопи у молодих суб'єктів та осіб літнього віку є подібним, хоча AUC у суб'єктів літнього віку у 1,5 раза вища завдяки зниженій активності інгібітора ДДК та більш низькому кліренсу, на що впливає вік. Фармакокінетика ентакапону не залежить від віку.

Не існує значної різниці між AUC леводопи, карбідопи або ентакапону у молодших пацієнтів (45-60 років) та суб'єктів літнього віку (60-75 років).

Стать: біодоступність леводопи значно вища у жінок, ніж у чоловіків, через різницю у масі тіла. На біодоступність карбідопи та ентакапону стать не впливає.

Порушення функцій печінки: метаболізм ентакапону повільніший у пацієнтів з порушенням функцій печінки легкого та середнього ступенів тяжкості (Чайлд - П'ю, клас А та Б), що призводить до підвищених концентрацій ентакапону у плазмі крові у фазах всмоктування та виведення. Не повідомлялося про особливі дослідження фармакокінетики карбідопи та леводопи у пацієнтів з печінковою недостатністю, але попереджається, що пацієнтам з непрохідністю жовчних шляхів або тяжкою печінковою патологією слід приймати Конфундус® Тріо з обережністю.

Порушення функцій нирок: порушення функції нирок не впливає на фармакокінетику

ентакапону. Не повідомлялося про спеціальні дослідження фармакокінетики леводопи та карбідопи у пацієнтів з порушенням функції нирок. Однак для пацієнтів, які знаходяться на діалізі, можуть бути потрібні довші інтервали дозування препарату Конфундус® Тріо.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хвороба Паркінсона. Рухові порушення (нестійкість), спричинені неефективністю дозування, при лікуванні леводопою/інгібіторами допа-декарбоксилази.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до леводопи, карбідопи, ентакапону або до будь-якого іншого компонента препарату.

Тяжка печінкова недостатність.

Вузькокутова глаукома.

Феохромоцитома.

Супутній прийом препарату Конфундус® Тріо разом з неселективними інгібіторами моноаміноксидази (МАО-А та МАО-В) (наприклад з фенелзином, транілципроміном).

Супутній прийом селективних інгібіторів МАО-А та МАО-В з препаратом Конфундус® Тріо.

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС) та/або нетравматичний рабдоміоліз в анамнезі.

Недіагностовані шкірні захворювання або меланома в анамнезі.

Тяжка серцева недостатність. Тяжка серцева аритмія.

Тяжкі психози.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інші протипаркінсонічні препарати

Інформації про взаємодію інших протипаркінсонічних препаратів та лікарського засобу Конфундус® Тріо немає. Високі дози ентакапону можуть вплинути на всмоктування карбідопи. Однак при рекомендованому дозуванні взаємодії з карбідопою не спостерігалося (200 мг ентакапону до 10 разів на добу). Взаємодії між ентакапоном та селегіліном у пацієнтів із хворобою Паркінсона, які приймали леводопу/інгібітор ДДК, не спостерігалося. При застосуванні препарату Конфундус® Тріо добова доза селегіліну не має перевищувати 10 мг.

Необхідно дотримуватись обережності при одночасному застосуванні препарату Конфундус® Тріо та нижчезазначених лікарських засобів.

Антигіпертензивні препарати: при сумісному застосуванні леводопи з антигіпертензивними препаратами можливий розвиток симптоматичної ортостатичної гіпотензії та може бути потрібне коригування дози антигіпертензивного засобу.

Антидепресанти: рідко при супутньому прийомі трициклічних антидепресантів та леводопи/карбідопи виникали такі побічні реакції, як артеріальна гіпертензія та дискінезія. Не спостерігалося взаємодій між ентакапоном та іміпраміном та між ентакапоном та моклобемідом. При лікуванні сполуками леводопи, карбідопи та ентакапону з трициклічними антидепресантами, інгібіторами зворотного захоплення норадреналіну, такими як дезипрамін, мапротилін та венлафаксин, та лікарськими засобами, що метаболізуються за допомогою КОМТ (наприклад, катехол-структуровані сполуки, пароксетин), фармакодинамічних взаємодій не спостерігалося, але слід бути обережними при їх одночасному застосуванні з препаратом Конфундус® Тріо.

Інші препарати: антагоністи допамінових рецепторів (деякі антипсихотичні та протиблювотні препарати), фенітоїн та папаверин можуть послаблювати терапевтичний ефект леводопи, тому необхідно слідкувати, щоб у пацієнтів, які приймають ці препарати разом з препаратом Конфундус® Тріо, не знижувався терапевтичний ефект.

Конфундус® Тріо потенційно може впливати на препарати, метаболізм яких залежить від ізоферменту цитохрому Р450 2С9, наприклад, S-варфарин. Тому при одночасному застосуванні препарату Конфундус® Тріо з варфарином рекомендується контроль часу зсідання крові.

Супутнє застосування анестетиків може викликати аритмію.

Можливе одночасне застосування препарату та засобів, що містять піридоксину гідрохлорид.

Сумісна терапія із селегіліном може призвести до тяжкої ортостатичної гіпотензії.

Антихолінергічні засоби можуть діяти синергічно разом з леводопою для зниження тремору, і ця особливість часто використовується для підвищення терапевтичного ефекту; однак вони можуть загострити неконтрольовані рухи. У великих дозах вони також можуть знизити позитивний ефект леводопи внаслідок уповільнення її абсорбції, таким чином збільшуючи шлунковий метаболізм препарату.

Симпатоміметики можуть потенціювати серцево-судинні побічні ефекти леводопи.

Інші форми взаємодії: оскільки леводопа має здатність конкурувати з деякими амінокислотами, у пацієнтів, які перебувають на високобілковій дієті, можуть виникнути порушення всмоктування лікарського засобу Конфундус® Тріо.

У шлунково-кишковому тракті леводопа та ентакапон можуть утворювати хелатні сполуки з залізом. Інтервал між прийомом лікарського засобу Конфундус® Тріо та препаратів заліза має становити щонайменше 2-3 години.

In vitro: ентакапон зв'язується з людським альбуміном у II позиції, в якій також зв'язуються кілька інших лікарських засобів, включаючи діазепам та ібупрофен. Відповідно до досліджень *in vitro*, при терапевтичних концентраціях препаратів істотного заміщення не очікується. Жодних ознак таких взаємодій не виявлено.

Особливості застосування.

Конфундус® Тріо не рекомендується для лікування медикаментозних екстрапірамідних реакцій, а також для лікування хореї Гентінгтона.

Терапію препаратом потрібно призначати з обережністю пацієнтам з ішемічною хворобою серця, тяжкими захворюваннями серцево-судинної або дихальної систем, бронхіальною астмою, хворобами нирок або залоз внутрішньої секреції, виразковою хворобою шлунка чи судомами в анамнезі.

Пацієнтам з інфарктом міокарда з ушкодженим атріальним вузлом або пацієнтам з шлуночковою аритмією в анамнезі необхідний моніторинг серцевої діяльності, особливо на початку терапії чи при збільшенні дози.

У всіх пацієнтів, які застосовують Конфундус® Тріо, необхідно контролювати розвиток психічних змін, депресій із суїцидальними тенденціями та іншими формами антисоціальної поведінки. Необхідно з обережністю лікувати хворих, у яких був психоз або наявний нині.

Необхідно вживати заходів безпеки при супутньому застосуванні антипсихотичних засобів з властивостями блокування допамінових рецепторів, зокрема, особливу увагу слід приділяти антагоністам D2-рецепторів та спостерігати за пацієнтом на випадок втрати протипаркінсонічного ефекту чи погіршення паркінсонічних симптомів.

При посиленні психотичної симптоматики препарат необхідно відмінити.

Потрібно обережно застосовувати Конфундус® Тріо для лікування хворих із хронічною рококутовою глаукомою, внутрішньоочний тиск має бути добре контрольованим, а за станом пацієнта необхідно спостерігати для виявлення змін внутрішньоочного тиску.

Конфундус® Тріо може спричинити ортостатичну гіпотензію. Тому необхідно з обережністю призначати Конфундус® Тріо пацієнтам, які приймають інші лікарські препарати, що можуть спричинити ортостатичну гіпотензію.

Препарат слід призначати з обережністю пацієнтам із синдромом Кушинга, пацієнтам, які мали в анамнезі випадки ортостатичної гіпотензії.

Ентакапон разом з леводопою може спричинити сонливість та епізоди раптового засинання у пацієнтів з хворобою Паркінсона, тому слід бути обережним при керуванні автотранспортом або роботі, що вимагає швидкості реакції.

У клінічних дослідженнях було відзначено, що небажані допамінергічні ефекти, наприклад дискінезія, зустрічалися частіше у пацієнтів, які отримували ентакапон і агоністи допаміну (такі як бромокриптин), селегілін або амантадин, порівняно з пацієнтами, які отримували одночасно з ентакапоном плацебо. Може виникнути необхідність корегування доз інших протипаркінсонічних препаратів при призначенні лікарського засобу Конфундус® Тріо пацієнтам, які в даний момент не приймають ентакапон.

У пацієнтів, яких попередньо лікували лише леводопою, можлива дискінезія, оскільки карбідопа дає змогу більшій кількості леводопи досягти мозку і, таким чином, сформуватися більшій кількості допаміну. Поява дискінезії вимагає зменшення дози.

Рідко можливе виникнення вторинного рабдоміолізу при тяжких дискінезіях чи злоякісному нейролептичному синдромі (ЗНС). Тому необхідно проводити ретельний моніторинг при раптовій відміні або зниженні дози леводопи, особливо у пацієнтів, які застосовують

нейролептики. ЗНС, включаючи рабдоміоліз та гіпертермію, характеризується моторними симптомами (ригідність, міоклонус, тремор), змінами психічного стану (наприклад, збудливість, сплутаність свідомості, кома), гіпертермією, автономною дисфункцією (тахікардія, нестійкий артеріальний тиск) та підвищеним рівнем креатинфосфокінази в сироватці крові. В окремих випадках зустрічаються лише деякі з наведених симптомів. Ранній діагноз важливий для належної терапії ЗНС. Після різкого припинення прийому протипаркінсонічних засобів повідомлялося про синдром, подібний до нейролептичного злоякісного синдрому, включаючи м'язову ригідність, підвищену температуру тіла, психічні зміни та підвищення рівня креатинфосфокінази в сироватці крові.

У пацієнтів з хворобою Паркінсона інколи спостерігався рабдоміоліз, вторинний щодо тяжкої дискінезії або ЗНС. Таким чином, необхідно спостерігати за будь-яким різким зменшенням дози або припиненням прийому леводопи, особливо у тих пацієнтів, які також приймають нейролептики.

Повідомлялося, що при наявності хвороби Паркінсона пацієнти мають підвищений ризик розвитку меланоми. Невідомо, пов'язаний цей ризик з хворобою Паркінсона чи з іншими факторами, такими як застосування препаратів для лікування хвороби Паркінсона. Тому рекомендується постійно спостерігати за станом шкіри для виявлення можливої меланоми і періодично проходити обстеження шкіри у кваліфікованого спеціаліста.

У разі необхідності заміна препарату Конфундус® Тріо на леводопу та інгібітор ДДК має відбуватися повільно, може бути потрібне збільшення дози леводопи.

У разі необхідності загальної анестезії лікування препаратом Конфундус® Тріо може тривати доти, доки хворому дозволено перорально приймати рідину та ліки. Якщо необхідно на деякий час призупинити лікування, прийом препарату Конфундус® Тріо можна поновити у тій самій добовій дозі одразу після того, як хворий зможе приймати ліки всередину.

Протягом застосування лікарського засобу Конфундус® Тріо рекомендується періодично оцінювати стани функції печінки, гематопоетичної, серцево-судинної та сечовидільної систем.

Пацієнтам з діареєю в анамнезі необхідний моніторинг маси тіла для уникнення надмірної втрати маси тіла. Тривала або постійна діарея, що виникає при застосуванні ентакапону, може бути ознакою коліту. У цьому разі вживання препарату необхідно припинити та призначити відповідну медикаментозну терапію.

Патологічний потяг до азартних ігор, підвищене лібідо та гіперсексуальність можуть спостерігатися протягом терапії агоністами допаміну чи іншими допамінергічними препаратами, наприклад, Конфундус® Тріо.

Пацієнтів та їх оточення слід попередити про можливі зміни в поведінці, які свідчать про порушення імпульсного управління, включаючи також імпульсивне бажання здійснити покупку, переїдання, імпульсивне вживання їжі. У цьому випадку слід зменшити дозу препарату або припинити прийом препарату.

Синдром дисрегуляції дофаміну - це адиктивний розлад, що спричиняє надмірне застосування засобу у деяких пацієнтів, які отримували карбідопу/леводопу. Перед початком лікування пацієнти та особи, які за ними доглядають, повинні бути попереджені про потенційний ризик розвитку синдрому дисрегуляції дофаміну (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтам з анорексією, астенією та зниженням маси тіла за короткий проміжок часу

необхідне медичне обстеження та моніторинг функції печінки.

Леводопа/карбідопа можуть бути причиною хибнопозитивного результату експрес-тесту кетонів у сечі, під час кип’ятіння зразка сечі ця реакція не змінюється. Використання методики оксидази глюкози може дати хибнонегативні результати щодо глюкозурії.

Конфундус® Тріо містить цукрозу, тому пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, глюкозо-галактозною мальабсорбцією або цукразо-ізомальтазною недостатністю не рекомендовано застосовувати цей лікарський засіб.

Спостерігається зниження гемоглобіну, гематокриту, підвищення рівня глюкози в сироватці крові та збільшення білих кров'яних тілець, збільшення кількості бактерій та крові в сечі. Відмічаються позитивні тести на антитіла еритроцитів, але гемолітична анемія практично не спостерігається.

Лабораторні дослідження: транзиторні зміни включають збільшення вмісту сечовини, креатиніну в крові, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази, білірубіну, алкалаїнфосфатази, протеїнозв'язаного йоду.

До складу препарату Конфундус® Тріо як допоміжна речовина входить маніт, який може чинити проносну дію.

Препарат містить гліцерин, який може спричинити головний біль, подразнення слизової оболонки шлунка і діарею.

Цей лікарський засіб містить як допоміжну речовину натрію кроскармелозу. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Леводопа і її комбінації з карбідопою спричиняли вади розвитку внутрішніх органів та скелета в експерименті на тваринах.

Препарат протипоказаний під час вагітності та годування груддю. Усі жінки репродуктивного віку, які отримують препарат, повинні застосовувати ефективні методи контрацепції.

Інформації щодо ефективності та безпеки застосування препарату вагітним жінкам недостатньо, тому препарат не слід застосувавати у період вагітності.

Препарат може бути призначений у період вагітності, тільки якщо очікувана користь для матері вища, ніж потенційні ризики для плода. Леводопа екскретується в грудне молоко. Імовірно, що протягом терапії леводопою виникає пригнічення здатності до годування груддю. Дані щодо екскреції карбідопи та ентакапону в грудне молоко відсутні. Інформації про безпеку леводопи, карбідопи та ентакапону для дитини не існує, тому під час застосування препарату Конфундус® Тріо жінки не повинні годувати груддю.

При доклінічних дослідженнях ентакапону, карбідопи або леводопи не спостерігалося жодних негативних реакцій щодо фертильності. Дослідження впливу комбінації даних препаратів на репродуктивну функцію тварин не проводилися.

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

Прийом ентакапону разом з леводопою і карбідопою може призвести до запаморочення та симптоматичного ортостатизму. Прийом препарату пов'язують із сонливістю та випадками несподіваного засинання, тому потрібно бути обережними при керуванні автотранспортом та роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки слід приймати перорально, незалежно від прийому їжі.

В одній таблетці міститься одна лікувальна доза, тому необхідно приймати цілу таблетку.

Оптимальна добова доза препарату Конфундус® Тріо для кожного пацієнта має бути ретельно підібрана. Добову дозу цього лікарського засобу необхідно оптимізувати шляхом застосування одного з таких дозувань: 50/12,5/200 мг, 100/25/200 мг, 150/37,5/200 мг або 200/50/200 мг леводопи/карбідопи/ентакапону.

Пацієнтів слід попередити про прийом тільки однієї таблетки препарату Конфундус® Тріо підібраного дозування. У пацієнтів, які отримують менше 70-100 мг карбідопи на добу, можуть виникати нудота та блювання. Оскільки досвід застосування загальної добової дози карбідопи понад 200 мг обмежений, а максимальна рекомендована добова доза ентакапону становить 2000 мг, максимальна добова доза препарату Конфундус® Тріо становить 10 таблеток для дозувань 50/12,5/200 мг, 100/25/200 мг, 150/37,5/200 мг та 7 таблеток для дозування 200/50/200 мг.

Зазвичай Конфундус® Тріо застосовують пацієнтам, які у даний момент приймають відповідні дози леводопи або інгібіторів допа-декарбоксилази зі стандартним вивільненням та ентакапону.

Режим переведення пацієнтів, які приймають препарати з леводопою/ДДК інгібітором (карбідопа або бенсеразид) та таблетки з ентакапоном, на Конфундус® Тріо.

а. Пацієнти, які у даний момент приймають ентакапон та леводопу/карбідопу зі стандартним вивільненням у дозах, еквівалентних таким у таблетках препарату Конфундус® Тріо, можуть бути прямо переведені на відповідні таблетки цього лікарського засобу. Наприклад, пацієнт, який приймає одну таблетку 50/12,5 мг леводопи/карбідопи та одну таблетку ентакапону 200 мг 4 рази на добу, може приймати одну таблетку 50/12,5/200 мг препарату Конфундус® Тріо 4 рази на добу замість своїх звичайних доз леводопи/карбідопи та ентакапону.

б. Розпочинаючи лікування пацієнтів, які на даний момент приймають дози ентакапону та леводопи/карбідопи, не еквівалентні таким у таблетках препарату Конфундус® Тріо 50/12,5/200 мг (або 100/25/200 мг, або 150/37,5/200 мг, або 200/50/200 мг), дозу лікарського засобу потрібно ретельно підібрати для отримання оптимальної клінічної відповіді. Спочатку необхідно відкоригувати дозу препарату Конфундус® Тріо так, щоб вона якнайбільше відповідала загальній добовій дозі леводопи, яку приймають.

в. Розпочинаючи лікування пацієнтів, які нині приймають ентакапон та леводопу/бенсеразид у лікарських формах зі стандартним вивільненням, прийом леводопи/бенсеразиду необхідно припинити напередодні увечері та розпочати прийом препарату Конфундус® Тріо наступного ранку. Слід розпочати з дози препарату Конфундус® Тріо, яка містить таку саму кількість леводопи або трохи більшу (5-10 %).

Режим переведення на препарат Конфундус® Тріо пацієнтів, які зараз не лікуються ентакапоном.

Можливість терапії препаратом Конфундус® Тріо у відповідних дозах може бути розглянута у деяких пацієнтів з хворобою Паркінсона та порушеннями рухів, пов'язаними з закінченням ефекту дози, стан яких не стабілізується поточним лікуванням із застосуванням інгібіторів леводопи/ДДК зі стандартним вивільненням. Проте безпосередній перехід з інгібітора леводопи/ДДК на Конфундус® Тріо не рекомендується пацієнтам, з дискінезією або тим, хто отримує дози леводопи вище 800 мг на добу. Таким пацієнтам рекомендовано запроваджувати лікування ентакапоном окремо та при необхідності коригувати дозу леводопи перед переведенням на Конфундус® Тріо.

Ентакапон підсилює дію леводопи. Пацієнтам із дискінезією може бути потрібним зниження дози леводопи на 10-30 % на початку застосування препарату Конфундус® Тріо. Добова доза леводопи може бути знижена шляхом подовження інтервалів між застосуванням препарату та/або зниження дози леводопи залежно від клінічного стану пацієнта.

Коригування дози протягом курсу лікування.

Якщо потрібна більша доза леводопи, потрібно розглянути збільшення частоти прийому доз та/або застосування альтернативного дозування препарату Конфундус® Тріо у межах рекомендацій з дозування.

Якщо потрібна менша доза леводопи, загальну добову дозу препарату Конфундус® Тріо необхідно знизити шляхом зменшення частоти прийому, збільшуючи час між прийомами дози, або шляхом застосування препарату Конфундус® Тріо в меншому дозуванні.

Якщо разом з таблетками Конфундус® Тріо приймати інші препарати леводопи, слід дотримуватись рекомендацій стосовно максимального дозування.

Припинення терапії препаратом Конфундус® Тріо.

Якщо лікування препаратом Конфундус® Тріо (леводопа/карбідопа/ентакапон) потрібно припинити і пацієнта перевести на терапію леводопою/ДДК інгібіторами без ентакапону, для адекватного контролю за паркінсонічними симптомами необхідно збільшити дозу інших протипаркінсонічних препаратів, особливо леводопи.

Застосування для лікування дітей.

Безпека та ефективність застосування препарату Конфундус® Тріо для лікування пацієнтів, які не досягли 18 років, не встановлені. Таким чином, не рекомендується застосування цього медичного препарату дітям.

Застосування для лікування пацієнтів літнього віку.

Пацієнти літнього віку не потребують спеціального підбору дози препарату Конфундус® Тріо.

Застосування для лікування пацієнтів з порушенням функцій печінки.

Хворим з порушенням функцій печінки легкого та помірного ступеня тяжкості препарат потрібно призначати з обережністю. Може виникнути необхідність зниження дози.

Застосування для лікування пацієнтів з порушенням функцій нирок.

Порушення функцій нирок не впливає на фармакокінетику ентакапону. Хворим з порушенням функції нирок тяжкого ступеня та тим, хто перебуває на діалізі, терапію лікарським засобом Конфундус® Тріо потрібно призначати з обережністю.

Діти.

Застосування препарату даній категорії пацієнтів не показане.

Передозування.

Симптоми: ранні ознаки - сіпання м'язів, блефароспазм, артеріальна гіпертензія, збільшення частоти серцевих скорочень, погіршення апетиту, сплутаність свідомості, тривожне збудження, безсоння, занепокоєння.

Існують повідомлення про застосування добової дози леводопи та ентакапону 10000 мг та 40000 мг відповідно. Гострі симптоми в таких випадках включають ажитацію, психоз, кому, брадикардію, вентрикулярну тахіаритмію, дихання за типом Чейна-Стокса, зміну кольору шкіри, язика, кон’юнктиви, хроматурію.

Терапія при гострому передозуванні препаратом Конфундус® Тріо подібна до терапії при гострому передозуванні леводопою. Однак піридоксин неефективний для припинення дії препарату Конфундус® Тріо. Рекомендується госпіталізація; потрібно вжити загальних підтримуючих заходів з негайним промиванням шлунка та застосуванням активованого вугілля. Це може прискорити виведення ентакапону, зокрема, внаслідок зниження його всмоктування/ повторного всмоктування зі шлунково-кишкового тракту.

Необхідний ретельний контроль стану дихальної, серцево-судинної та сечовидільної систем, має бути вжито відповідних підтримуючих заходів. Потрібно розпочати ЕКГ-моніторинг, уважно спостерігати щодо можливого розвитку аритмій. У разі необхідності застосувати належну протиаритмічну терапію. Слід взяти до уваги, що, крім лікарського засобу Конфундус® Тріо, хворий, можливо, приймав інші препарати. Значення діалізу при лікуванні передозування невідоме.

Побічні реакції.

Висновки щодо профілю безпеки препарату.

Найчастіше виникають такі небажані реакції, як дискінезія (19 % пацієнтів); розлади шлунково-кишкового тракту, включаючи нудоту та діарею (15 % та 12 % відповідно); скелетно-м'язові болі і болі у м'язах і сполучній тканині (12 %); зміна кольору сечі до червоно-

коричневого кольору (10 %). При клінічних випробуваннях препарату Конфундус® Тріо або ентакапону у поєднанні з леводопою/інгібітором ДДК були виявлені випадки шлунково-кишкової кровотечі та набряку Квінке. Гепатит з ознаками холестазу, рабдоміоліз і злоякісний нейролептичний синдром можуть виникати при прийомі препарату Конфундус® Тріо, хоча жодного такого випадку під час клінічних випробувань виявлено не було.

Зведені дані про побічні реакції.

З боку крові та лімфатичної системи.

Часто: анемія.

Нечасто: тромбоцитопенія.

Лейкопенія, гемолітична та негемолітична анемія, агранулоцитоз.

З боку метаболізму.

Часто: втрата маси тіла*, втрата апетиту*.

З боку психіки.

Часто: депресія, галюцинації, сплутаність свідомості*, нічні кошмари*, тривожність, безсоння.

Нечасто: психоз, збудження*.

Частота невідома: суїцидальна поведінка, синдром дисрегуляції дофаміну.

Манії, виснаження, ейфорія, деменція, зміна психічного статусу (включаючи параноїдальні думки і транзиторний психоз), марення, занепокоєння, ажитація, страх, порушення мислення, дезорієнтація, заціпеніння, раптові напади сонливості.

З боку нервової системи.

Дуже часто: дискінезія*

Часто: загострення паркінсонізму (наприклад брадикінезія)*, тремор, феномен «включення-виключення» (on-off), запаморочення, дистонія, психічні порушення, включаючи деменцію та погіршення пам'яті, сонливість, запаморочення*, головний біль.

Частота невідома: злоякісний нейролептичний синдром*.

Атаксія, брадикінезія, хорея, підвищений тремор рук, посмикування м'язів, м'язові спазми, тризм, парестезії, судоми, схильність до непритомності, втрата свідомості, активація прихованого синдрому Бернара - Горнера.

Блефароспазм, активація латентного синдрому Горнера.

З боку органів зору.

Часто: розпливчастий зір.

Диплопія, мідріаз, окуломоторний криз, судома погляду.

З боку серцево-судинної системи.

Часто: ішемічна хвороба серця, крім інфаркту міокарда (наприклад стенокардія)**, порушення серцевого ритму, ортостатична гіпотензія, гіпертензія.

Нечасто: інфаркт міокарда**, шлунково-кишкові кровотечі.

Пальпітація.

З боку органів дихання.

Часто: диспное.

Порушення дихання, захриплість голосу.

З боку кишково-шлункового тракту.

Дуже часто: діарея*, нудота*.

Часто: запор*, блювання*, диспепсія, біль у животі*, сухість у роті*.

Нечасто: коліти*, дисфагія.

Гіркий присмак у роті, гіперсалівація, бруксизм, гикавка, метеоризм, глосалгія, темне забарвлення слини, відчуття печіння на язиці, виразка дванадцятипалої кишки, збільшення маси тіла, набряки. Дискомфорт у животі.

З боку печінки.

Нечасто: зміна показників печінкової функції*.

Частота невідома: гепатит з ознаками холестазу*.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Часто: висипання*, підвищене потовиділення.

Нечасто: зміна кольору шкіри, нігтів, волосся та поту*.

Рідко: ангіоневротичний набряк.

Частота невідома: кропив'янка*.

Випадіння волосся.

З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини.

Дуже часто: скелетно-м'язові болі і болі у м'язах і сполучній тканині*.

Часто: м'язовий спазм, біль у суглобах.

Частота невідома: рабдоміоліз*.

З боку нирок та сечовивідних шляхів.

Дуже часто: хроматурія*.

Часто: інфекції сечовивідних шляхів.

Нечасто: затримка сечовиділення.

Нетримання сечі.

З боку імунної системи.

Реакції гіперчутливості, пурпура Шенляйна - Геноха.

Лабораторні показники.

Підвищення АлАТ, АсАТ, лактатдегідрогенази, білірубіну, азоту сечовини крові, креатині ну, сечової кислоти, позитивний тест Кумбса. Зниження гемоглобіну та гемокриту, підвищення рівня глюкози у сироватці, лейкоцитоз, бактеріурія, гематурія.

Інші побічні реакції.

Загальна слабкість, раптове загострення супутніх захворювань, припливи крові до обличчя, злоякісна меланома. Імпульсивне бажання здійснити покупку, потяг до витрат, переїдання, імпульсивне вживання їжі. Пріапізм.

Загальні порушення.

Часто: біль у грудях, периферичні набряки, падіння, порушення ходи, астенія, підвищена стомлюваність.

Нечасто: загальне нездужання.

*Побічні реакції, частіше асоційовані з ентакапоном, ніж з леводопою/інгібітором ДДК (у клінічних випробуваннях різниця в частоті не менше 1 %).

**Показники інфаркту міокарда та інших ішемічних хвороб серця (0,43 % і 1,54 % відповідно) були отримані на підставі аналізів 13 подвійно сліпих досліджень з участю 2082 пацієнтів з end-of-dose руховими флуктуаціями, які отримували ентакапон.

Опис окремих побічних реакцій.

Найчастіші небажані реакції, спричинені ентакапоном, пов’язані з підвищенням допамінергічної активності та у більшості випадків виникають на початку лікування. Зменшення дози леводопи призводить до зниження тяжкості та частоти реакцій.

Декілька побічних реакцій, зокрема діарея та зміна кольору сечі до червоно-коричневого кольору безпосередньо пов'язані з активною речовиною ентакапоном. Ентакапон також може змінювати колір шкіри, нігтів, волосся, поту.

Під час лікування леводопою/карбідопою рідко трапляються судоми, але казуальний зв'язок їх не встановлений.

У пацієнтів, які застосовують агоністи допаміну чи інші допамінергічні засоби, наприклад

Конфундус® Тріо, особливо у великих дозах, відзначалися патологічний потяг до азартних ігор, підвищене лібідо та гіперсексуальність, які зазвичай оборотні після зниження дози чи відміни препарату.

Синдром дисрегуляції дофаміну - це адиктивний розлад, що спостерігається у деяких пацієнтів, які отримували карбідопу/леводопу. У пацієнтів з цим синдромом спостерігається компульсивний патерн зловживання допамінергічними засобами у дозах, вищих від тих, що потрібні для адекватного контролю моторних симптомів, що може у деяких випадках призвести до розвитку тяжкої дискінезії (див. розділ «Особливості застосування»).

Ентакапон, асоційований із леводопою, може призвести до підвищеної денної сонливості та до випадків раптового засинання.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції дає змогу постійно контролювати співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Фахівці галузі охорони здоров'я мають повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 30 або по 100 таблеток у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Оріонінтіе 1, 02200 Еспоо, Фінляндія/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

Для пакування №100:

Виробник. Товариство з обмеженою відповідальністю «КУСУМ ФАРМ»/ Limited liability company «KUSUM PHARM».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54/ 40020, Ukraine, Sumy region, Sumy, Skryabina str., 54.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

КОНФУНДУС® ТРИО

(CONFUNDUS® TRIO)

Состав:

действующие вещества: леводопа, карбидопа, энтакапон;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 50 мг леводопы, 12,5 мг карбидопы, 200 мг энтакапона

или 100 мг леводопы, 25 мг карбидопы, 200 мг энтакапона,

или 150 мг леводопы, 37,5 мг карбидопы, 200 мг энтакапона,

или 200 мг леводопы, 50 мг карбидопы, 200 мг энтакапона;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, маннит (Е 421), натрия кроскармеллоза, повидон, магния стеарат, гипромеллоза, сахароза, титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый (Е 172), железа оксид красный (Е 172), полисорбат 80, глицерин 85 %.

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки, покрытые оболочкой, по 50/12,5/200 мг: коричнево-красного, серовато-красного цвета, круглые, двояковыпуклые, с пометкой LCE 50 с одной стороны;

таблетки, покрытые оболочкой, по 100/25/200 мг: коричнево-красного, серовато-красного

цвета, овальные, с пометкой LCE 100 с одной стороны;

таблетки, покрытые оболочкой, по 150/37,5/200 мг: коричнево-красного, серовато-красного цвета, формы продолговатого эллипса, с пометкой LCE 150 с одной стороны;

таблетки, покрытые оболочкой, по 200/50/200 мг: тёмного коричнево-красного цвета, овальные, с пометкой LCE 200 с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа. Лекарственные средства для лечения заболеваний нервной системы. Противопаркинсонические препараты. Допаминергические средства. ДОФА и его производные. Леводопа, ингибитор декарбоксилазы и ингибитор КОМТ.
Код АТХ N04B A03.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

В соответствии с современными представлениями, симптомы болезни Паркинсона связаны со снижением количества допамина в полосатом теле. Допамин не проходит через гематоэнцефалический барьер. Леводопа, предшественник допамина, проходит через гематоэнцефалический барьер и ослабляет симптомы болезни. Если леводопу принимать без ингибиторов метаболических ферментов, она в большей мере метаболизируется на периферии и лишь небольшая часть принятой дозы достигает центральной нервной системы.

Карбидопа и бенсеразид, ингибиторы ДДК, уменьшают периферический метаболизм леводопы до допамина, поэтому большее количество леводопы достигает мозга.

Когда угнетение декарбоксилирования леводопы снижается при одновременном применении ингибиторов ДДК, можно применять меньшую дозу леводопы, что снижает развитие таких побочных реакций, как тошнота.

В случае угнетения декарбоксилазы ингибитором ДДК катехол-о-метилтрансфераза (КОМТ) становится основным периферическим метаболическим путем, что ускоряет преобразование леводопы в 3-О-метилдопу (3-ОМД), которая является потенциально вредным метаболитом леводопы.

Энтакапон является обратным специфическим ингибитором КОМТ, который главным образом действует периферически и который был разработан для приема вместе с леводопой. Энтакапон замедляет клиренс леводопы из кровообращения, что приводит к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в фармакокинетическом профиле леводопы. Таким образом, клинический ответ на каждую дозу леводопы усиливается и становится более продолжительным.

Действие препарата подтверждается результатами клинических исследований, которые основаны на двойном слепом методе.

Фармакокинетика.

Общие характеристики активных компонентов.

Абсорбция/распределение. Есть существенные междугрупповые и внутригрупповые отличия всасывания леводопы, карбидопы и энтакапона. Леводопа и энтакапон быстро всасываются и выводятся. По сравнению с леводопой карбидопа всасывается и выводится медленнее. Биодоступность леводопы составляла 15-33 % в случае приема отдельно от двух других активных компонентов, биодоступность карбидопы составляла 40-70 %, а энтакапона - 35 % после приема дозы 200 мг перорально. Пища, богатая на многочисленные нейтральные аминокислоты, может приводить к задержке и снижению абсорбции леводопы. На всасывание энтакапона пища значительно не влияет. Объем распределения леводопы (0,36-1,6 л/кг) и энтакапона (0,27 л/кг) незначительный, данные об объеме распределения карбидопы отсутствуют.

Леводопа связывается с белками плазмы лишь незначительно, приблизительно на 10-30 %, а карбидопа – приблизительно на 36 %, тогда как энтакапон значительно связывается с белками плазмы (приблизительно 98 %), главным образом с альбумином сыворотки крови. В терапевтических концентрациях энтакапон не замещает другие лекарства, которые связываются экстенсивно (например, варфарин, салициловая кислота, бутадион или диазепам), и не замещается в значительной мере каким-либо из этих препаратов в терапевтических или более высоких концентрациях.

Метаболизм и выведение: леводопа экстенсивно метаболизируется с образованием разных метаболитов, важнейшие пути – это декарбоксилирование ДОФА-декарбоксилазой (ДДК) и О-метилирование катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ).

Карбидопа метаболизируется до двух основных метаболитов, которые выводятся с мочой в виде глюкуронидов и несвязанных соединений. Неизмененная карбидопа составляет 30 % общего выведения с мочой.

Энтакапон почти полностью метаболизируется перед выведением с мочой (10-20%) и желчью/фекалиями (80-90 %). Основной метаболический путь - глюкуронизация энтакапона, а его активный метаболит - цис-изомер - составляет приблизительно 5 % от общего количества энтакапона в плазме крови.

Общий клиренс леводопы находится в пределах 0,55-1,38 л/кг/ч, а энтакапона – в пределах 0,70 л/кг/ч. Период полувыведения ($t_{1/2el}$) леводопы составляет 0,6-1,3 часа, карбидопы – от 2 до 3 часов и энтакапона – от 0,4 до 0,7 часа для каждого ингредиента в отдельности.

Благодаря короткому периоду полувыведения при повторном приеме стабильного накопления леводопы или энтакапона не происходит.

Данные исследований in vitro с использованием микросомных препаратов печени человека показывают, что энтакапон ингибирует цитохром P450 2C9 (IC 50 ~ 4μM). Энтакапон незначительно или вообще не ингибирует другие типы изоферментов цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A и CYP2C19).

Фармакокинетика у особых групп пациентов.

Пациенты пожилого возраста: если леводопу принимать без карбидопы и энтакапона, ее всасывание у пациентов пожилого возраста интенсивнее, а выведение - медленнее, чем у молодых субъектов. Однако при комбинации карбидопы с леводопой всасывание леводопы у молодых субъектов и лиц пожилого возраста является подобным, хотя AUC у субъектов

пожилого возраста в 1,5 раза выше благодаря сниженной активности ингибитора ДДК и более низкому клиренсу, на что влияет возраст. Фармакокинетика энтакапона не зависит от возраста.

Не существует значительного различия между AUC леводопы, карбидопы или энтакапона у более молодых пациентов (45-60 лет) и субъектов пожилого возраста (60-75 лет).

Пол: биодоступность леводопы значительно выше у женщин, чем у мужчин, из-за разницы в массе тела. На биодоступность карбидопы и энтакапона пол не влияет.

Нарушение функций печени: метаболизм энтакапона медленнее у пациентов с нарушением функцій печени легкой и средней степеней тяжести (Чайлд - Пью, класс А и Б), что приводит к повышенным концентрациям энтакапона в плазме крови в фазах всасывания и выведения. Не сообщалось об особых исследованиях фармакокинетики карбидопы и леводопы у пациентов с печеночной недостаточностью, но предупреждается, что пациентам с непроходимостью желчных путей или тяжелой печеночной патологией следует принимать Конфундус® Трио с осторожностью.

Нарушение функций почек: нарушение функций почек не влияет на фармакокинетику энтакапона. Не сообщалось о специальных исследованиях фармакокинетики леводопы и карбидопы у пациентов с нарушением функций почек. Однако для пациентов, которые находятся на диализе, могут потребоваться более длительные интервалы дозирования препарата Конфундус® Трио.

Клинические характеристики.

Показания.

Болезнь Паркинсона. Двигательные нарушения (нестойкость), вызванные неэффективностью дозирования, при лечении леводопой/ингибиторами допа-декарбоксилазы.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к леводопе, карбидопе, энтакапону или к какому-либо другому компоненту препарата.

Тяжелая печеночная недостаточность.

Узкоугольная глаукома.

Феохромоцитома.

Сопутствующий прием препарата Конфундус® Трио вместе с неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (МАО-А и МАО-В) (например с фенелзином, транилципромином).

Сопутствующий прием селективных ингибиторов МАО-А и МАО-В с препаратом Конфундус® Трио.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) и/или нетравматический рабдомиолиз в

анамнезе.

Недиагностированные кожные заболевания или меланома в анамнезе.

Тяжелая сердечная недостаточность. Тяжелая сердечная аритмия.

Тяжелые психозы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Другие противопаркинсонические препараты

Информации о взаимодействии других противопаркинсонических препаратов и лекарственного средства Конфундус® Трио нет. Высокие дозы энтакапона могут влиять на всасывание карбидопы. Однако при рекомендованном дозировании взаимодействия с карбидопой не наблюдалось (200 мг энтакапона до 10 раз в сутки). Взаимодействия между энтакапоном и селегилином у пациентов с болезнью Паркинсона, которые принимали леводопу/ингибитор ДДК, не наблюдалось. При применении препарата Конфундус® Трио суточная доза селигинина не должна превышать 10 мг.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Конфундус® Трио и следующих лекарственных средств.

Антигипертензивные препараты: при совместном применении леводопы с антигипертензивными препаратами возможно развитие симптоматической ортостатической гипотензии и может потребоваться коррекция дозы антигипертензивного средства.

Антидепрессанты: редко при сопутствующем приеме трициклических антидепрессантов и леводопы/карбидопы возникали такие побочные реакции, как артериальная гипертензия и дискинезия. Не наблюдалось взаимодействий между энтакапоном и имипрамином и между энтакапоном и моклобемидом. При лечении соединениями леводопы, карбидопы и энтакапона с трициклическими антидепрессантами, ингибиторами обратного захвата норадреналина, такими как дезипрамин, мапротилин и венлафаксин, и лекарственными средствами, которые метаболизируются с помощью КОМТ (например, катехол-структурированые соединения, пароксетин), фармакологических взаимодействий не наблюдалось, но следует быть осторожными при их одновременном применении с препаратом Конфундус® Трио.

Другие препараты: антагонисты допаминовых рецепторов (некоторые антипсихотические средства и противорвотные препараты), фенитоин и папаверин могут ослаблять терапевтический эффект леводопы, поэтому необходимо следить за тем, чтобы у пациентов, которые принимают эти препараты вместе с препаратом Конфундус® Трио, не снижался терапевтический эффект.

Конфундус® Трио потенциально может влиять на препараты, метаболизм которых зависит от изофермента цитохрома Р450 2С9, например, S-варфарин. Поэтому при одновременном применении препарата Конфундус® Трио с варфарином рекомендуется контроль времени свертывания крови.

Сопутствующее применение анестетиков может вызвать аритмию.

Возможно одновременное применение препарата и средств, содержащих пиридоксина гидрохлорид.

Совместная терапия с селегилином может привести к тяжелой ортостатической гипотензии.

Антихолинергические средства могут действовать синергически вместе с леводопой для снижения тремора, и эта особенность часто используется для повышения терапевтического эффекта; однако они могут обострить неконтролируемые движения. В больших дозах они также могут снизить положительный эффект леводопы вследствие замедления ее абсорбции, таким образом увеличивая желудочный метаболизм препарата.

Симпатомиметики могут потенцировать сердечно-сосудистые побочные эффекты леводопы.

Другие формы взаимодействия: поскольку леводопа имеет способность конкурировать с некоторыми аминокислотами, у пациентов, которые находятся на высокобелковой диете, могут возникнуть нарушения всасывания лекарственного средства Конфундус® Трио.

В желудочно-кишечном тракте леводопа и энтакапон могут образовывать хелатные соединения с железом. Интервал между приемом лекарственного средства Конфундус® Трио и препаратов железа должен составлять по меньшей мере 2-3 часа.

In vitro: энтакапон связывается с человеческим альбумином во II позиции, в которой также связываются несколько других лекарственных средств, в том числе диазепам и ибупрофен. Согласно исследованиям *in vitro*, при терапевтических концентрациях лекарственных средств значительного замещения не ожидается. Никаких признаков таких взаимодействий не обнаружено.

Особенности применения.

Конфундус® Трио не рекомендуется для лечения медикаментозных экстрапирамидных реакций, а также для лечения хореи Гентингтона.

Терапию препаратом нужно назначать с осторожностью пациентам с ишемической болезнью сердца, тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой или дыхательной систем, бронхиальной астмой, заболеваниями почек или желез внутренней секреции, язвенной болезнью желудка или судорогами в анамнезе.

Пациентам с инфарктом миокарда с пораженным атриальным узлом или пациентам с желудочковой аритмией в анамнезе необходим мониторинг сердечной деятельности, особенно в начале терапии или при увеличении дозы.

У всех пациентов, которые применяют Конфундус® Трио, необходимо контролировать развитие психических изменений, депрессий с суицидальными тенденциями и другими формами антисоциального поведения. Необходимо с осторожностью лечить больных, у которых был психоз или имеется сейчас.

Необходимо принимать меры безопасности при сопутствующем приеме антипсихотических средств со свойствами блокирования допаминовых рецепторов, в частности, особенное внимание следует приделять антагонистам D2-рецепторов и наблюдать за пациентом на случай потери противопаркинсонического эффекта или ухудшения паркинсонических симптомов.

При усилении психотической симптоматики препарат необходимо отменить.

Нужно осторожно применять Конфундус® Трио для лечения больных с хронической широкоугольной глаукомой, внутриглазное давление должно быть хорошо контролируемым, а за состоянием пациента необходимо наблюдать для выявления изменений внутриглазного давления.

Конфундус® Трио может вызывать ортостатическую гипотензию. Поэтому необходимо с осторожностью назначать Конфундус® Трио пациентам, принимающим другие лекарственные препараты, которые могут вызывать ортостатическую гипотензию.

Препарат следует назначать с осторожностью пациентам с синдромом Кушинга, пациентам, имеющим в анамнезе случаи ортостатической гипотензии.

Энтакапон вместе с леводопой может вызывать сонливость и эпизоды внезапного засыпания у пациентов с болезнью Паркинсона, потому следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, которая требует скорости реакции.

В клинических исследованиях было отмечено, что нежелательные допаминергические эффекты, например дискинезия, встречались чаще у пациентов, получавших энтакапон и агонисты допамина (такие как бромокриптин), селегилин или амантадин, по сравнению с пациентами, получавшими одновременно с энтакапоном плацебо.

Может возникнуть необходимость коррекции доз других противопаркинсонических препаратов при назначении лекарственного средства Конфундус® Трио пациентам, которые в данный момент не принимают энтакапон.

У пациентов, которых предварительно лечили только леводопой, возможна дискинезия, поскольку карбидопа позволяет большему количеству леводопы достичь мозга и, таким образом, сформироваться большему количеству допамина. Появление дискинезии требует уменьшения дозы.

Редко возможно возникновение вторичного рабдомиолиза при тяжелых дискинезиях или злокачественном нейролептическом синдроме (ЗНС). Поэтому необходимо проводить тщательный мониторинг при внезапной отмене или снижении дозы леводопы, особенно у пациентов, которые применяют нейролептики. ЗНС, включая рабдомиолиз и гипертермию, характеризуется моторными симптомами (ригидность, миоклонус, тремор), изменениями психического состояния (например, возбудимость, спутанность сознания, кома), гипертермией, автономной дисфункцией (тахикардия, неустойчивое артериальное давление) и повышенным уровнем креатинфосфокиназы в сыворотке крови. В отдельных случаях встречаются лишь некоторые из приведенных симптомов. Ранний диагноз важен для надлежащей терапии ЗНС. После резкого прекращения приема противопаркинсонических средств сообщалось о синдроме, подобном нейролептическому злокачественному синдрому, включая мышечную ригидность, повышенную температуру тела, психические изменения и повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови.

У пациентов с болезнью Паркинсона иногда наблюдался рабдомиолиз, вторичный относительно тяжелой дискинезии или ЗНС. Таким образом, необходимо наблюдать за любым резким уменьшением дозы или прекращением приема леводопы, особенно у тех пациентов, которые также принимают нейролептики.

Сообщалось, что при наличии болезни Паркинсона пациенты имеют повышенный риск

развития меланомы. Неизвестно, связан ли этот риск с болезнью Паркинсона или с другими факторами, такими как применение препаратов для лечения болезни Паркинсона. Поэтому рекомендуется постоянно наблюдать за состоянием кожи для выявления возможной меланомы и периодически проходить обследование кожи у квалифицированного специалиста.

В случае необходимости замена препарата Конфундус® Трио на леводопу и ингибитор ДДК должна происходить медленно, может понадобиться увеличение дозы леводопы.

В случае необходимости общей анестезии лечение препаратом Конфундус® Трио может длиться, пока больному разрешено перорально принимать жидкость и лекарства. Если необходимо на некоторое время приостановить лечение, прием препарата Конфундус® Трио можно возобновить в той же суточной дозе сразу после того, как больной сможет принимать лекарства внутрь.

В течение применения лекарственного средства Конфундус® Трио рекомендуется периодически оценивать состояния функции печени, гематопоэтической, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем.

Пациентам с диареей в анамнезе необходим мониторинг массы тела во избежание избыточной потери массы тела. Длительная или постоянная диарея, возникающая при применении энтакапона, может быть признаком колита. В этом случае применение препарата необходимо прекратить и назначить соответствующую медикаментозную терапию.

Патологические влечение к азартным играм, повышенное либидо и гиперсексуальность могут наблюдаться в течение терапии агонистами допамина или другими допаминергическими препаратами, например, Конфундус® Трио.

Пациентов и их окружение следует предупредить о возможных изменениях в поведении, которые свидетельствуют о нарушении импульсного управления, включая также импульсивное желание совершить покупку, переедание, импульсивное употребление пищи. В этом случае следует уменьшить дозу препарата или прекратить прием препарата.

Синдром дисрегуляции дофамина - это аддиктивное расстройство, вызывающее чрезмерное применение средства у некоторых пациентов, которые получали карбидопу/леводопу. Перед началом лечения пациенты и лица, которые за ними ухаживают, должны быть предупреждены о потенциальном риске развития синдрома дисрегуляции дофамина (см. раздел «Побочные реакции»).

Пациентам с анорексией, астенией и снижением массы тела за короткий промежуток времени необходимо медицинское обследование и мониторинг функции печени.

Леводопа/карбидопа могут быть причиной ложноположительного результата экспресс-теста кетонов в моче, при кипячении образца мочи эта реакция не меняется. Использование методики оксидазы глюкозы может дать ложноотрицательные результаты по глюкозурии.

Конфундус® Трио содержит сахарозу, поэтому пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозогалактозной мальабсорбцией или сахарозо-изомальтазной недостаточностью не рекомендуется применять это лекарственное средство.

Наблюдается снижение гемоглобина, гематокрита, повышение уровня глюкозы в сыворотке крови и увеличение белых кровяных телец, увеличение количества бактерий и крови в моче. Отмечаются положительные тесты на антитела эритроцитов, но гемолитическая анемия

практически не наблюдается.

Лабораторные исследования: транзиторные изменения включают увеличение содержания мочевины, креатинина в крови, аланинаминотрансферазы, АсАТ, ЛДГ, билирубина, алкалаинфосфатазы, протеинсвязанного йода.

В состав препарата Конфундус® Трио в качестве вспомогательного вещества входит маннит, который может оказывать слабительное действие.

Препарат содержит глицерин, который может вызвать головную боль, раздражение слизистой желудка и диарею.

Это лекарственное средство содержит в качестве вспомогательного вещества натрия кроскармеллозу. Следует соблюдать осторожность при применении пациентам, находящихся на диете с контролируемым содержания натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Леводопа и ее комбинации с карбидопой вызывали пороки развития внутренних органов и скелета в эксперименте на животных.

Препарат противопоказан при беременности и кормления грудью. Все женщины репродуктивного возраста, получающие препарат, должны применять эффективные методы контрацепции.

Информации относительно эффективности и безопасности применения препарата беременным женщинам недостаточно, поэтому препарат не следует применять в период беременности. Препарат может быть назначен в период беременности, только если ожидаемая польза для матери выше, чем потенциальные риски для плода. Леводопа экскретируется в грудное молоко. Вероятно, что в течение терапии леводопой возникает угнетение способности к кормлению грудью. Данные относительно экскреции карбидопы и энтакапона в грудное молоко отсутствуют. Информации о безопасности леводопы, карбидопы и энтакапона для ребенка не существует, поэтому во время применения препарата Конфундус® Трио женщины не должны кормить грудью. При доклинических исследованиях энтакапона, карбидопы или леводопы не наблюдалось каких-либо негативных реакций относительно фертильности. Исследования влияния комбинации данных препаратов на репродуктивную функцию животных не проводились.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Прием энтакапона вместе с леводопой и карбидопой может привести к головокружению и симптоматическому ортостатизму. Прием препарата связывают с сонливостью и случаями неожиданного засыпания, поэтому нужно быть осторожными при управлении автотранспортом и работе с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Таблетки следует принимать перорально, независимо от приема пищи. В одной таблетке содержится одна лекарственная доза, поэтому необходимо принимать целую таблетку.

Оптимальная суточная доза препарата Конфундус® Трио для каждого пациента должна быть тщательно подобрана. Суточную дозу этого лекарственного средства необходимо оптимизировать путем применения одной из следующих дозировок: 50/12,5/200 мг, 100/25/200 мг, 150/37,5/200 мг или 200/50/200 мг леводопы/карбидопы/энтакапона.

Пациентов следует предупредить о приеме только одной таблетки препарата Конфундус® Трио подобранной дозировки. У пациентов, которые применяют менее 70-100 мг карбидопы в сутки, могут возникать тошнота и рвота. Поскольку опыт применения общей суточной дозы карбидопы более 200 мг ограничен, а максимальная рекомендованная суточная доза энтакапона составляет 2000 мг, максимальная суточная доза препарата Конфундус® Трио составляет 10 таблеток для дозировок 50/12,5/200 мг, 100/25/200 мг и 150/37,5/200 мг и 7 таблеток для дозировки 200/50/200 мг.

Обычно Конфундус® Трио применяют пациентам, которые в данный момент принимают соответствующие дозы леводопы или ингибиторов допа-декарбоксилазы со стандартным высвобождением и энтакапона.

Режим перевода пациентов, которые принимают препараты с леводопой/ДДК ингибитором (карбидопа или бенсеразид) и таблетки с энтакапоном, на Конфундус® Трио.

а. Пациенты, которые в настоящее время принимают энтакапон и леводопу/карбидопу со стандартным высвобождением в дозах, эквивалентных таковым в таблетках препарата Конфундус® Трио, могут быть прямо переведены на соответствующие таблетки этого лекарственного средства. Например, пациент, который принимает одну таблетку 50/12,5 мг леводопы/карбидопы и одну таблетку энтакапона 200 мг четыре раза в сутки, может принимать одну таблетку 50/12,5/200 мг препарата Конфундус® Трио 4 раза в сутки вместо своих обычных доз леводопы/карбидопы и энтакапона.

б. Начиная лечение пациентов, которые на данный момент принимают дозы энтакапона и леводопы/карбидопы, не эквивалентные таковым в таблетках препарата Конфундус® Трио 50/12,5/200 мг (или 100/25/200 мг, или 150/37,5/200 мг, или 200/50/200 мг), дозу лекарственного средства необходимо тщательно подобрать для получения оптимального клинического ответа. Сначала необходимо откорректировать дозу препарата Конфундус® Трио так, чтобы она как можно больше отвечала общей суточной дозе леводопы, которую принимают.

в. Начиная лечение пациентов, которые сейчас принимают энтакапон и леводопу/бенсеразид во врачебных формах со стандартным высвобождением, прием леводопы/бенсеразида необходимо прекратить накануне вечером и начать прием препарата Конфундус® Трио следующим утром. Следует начинать с дозы препарата Конфундус® Трио, которая содержит такое же количество леводопы или немного больше (5-10 %).

Режим перевода на препарат Конфундус® Трио пациентов, которые сейчас не лечатся энтакапоном.

Возможность терапии препаратом Конфундус® Трио в соответствующих дозах может быть рассмотрена у некоторых пациентов с болезнью Паркинсона и нарушениями движений, связанными с окончанием эффекта дозы, состояние которых не стабилизируется текущим лечением с применением ингибиторов леводопы/ДДК со стандартным высвобождением.

Однако непосредственный переход с ингибитора леводопы/ДДК на Конфундус® Трио не рекомендуется пациентам с дискинезией или тем, кто получает дозы леводопы выше 800 мг в сутки. Таким пациентам рекомендуется вводить лечение энтакапоном отдельно и при необходимости корректировать дозу леводопы перед переводом на Конфундус® Трио.

Энтакапон усиливает действие леводопы. Пациентам с дискинезией может потребоваться снижение дозы леводопы на 10-30 % в начале применения препарата Конфундус® Трио. Суточная доза леводопы может быть снижена путем удлинения интервалов между применением препарата и/или снижения дозы леводопы в зависимости от клинического состояния пациента.

Корректирование дозы на протяжении курса лечения.

Если необходима большая доза леводопы, нужно рассмотреть увеличение частоты приема доз и/или использования альтернативной дозировки препарата Конфундус® Трио в пределах рекомендаций по дозированию.

Если необходима меньшая доза леводопы, общую суточную дозу Конфундус® Трио необходимо снизить путем уменьшения частоты приема, увеличивая время между приемами дозы, или путем применения препарата Конфундус® Трио в меньшей дозировке.

Если вместе с таблетками Конфундус® Трио принимаются другие препараты леводопы, следует придерживаться рекомендаций относительно максимального дозирования.

Прекращение терапии препаратом Конфундус® Трио.

Если лечение препаратом Конфундус® Трио (леводопа/карбидопа/энтакапон) необходимо прекратить и пациента перевести на терапию леводопой/ДДК ингибиторами без энтакапона, для адекватного контроля за паркинсоническими симптомами следует увеличить дозу других противопаркинсонических препаратов, в особенности леводопы.

Применение для лечения детей.

Безопасность и эффективность применения препарата Конфундус® Трио для лечения пациентов, которые не достигли 18 лет, не установлена. Таким образом, не рекомендуется применение этого медицинского препарата детям.

Применение для лечения пациентов пожилого возраста.

Пациенты пожилого возраста не требуют специального подбора дозы препарата Конфундус® Трио.

Применение для лечения пациентов с нарушением функций печени.

Больным с нарушением функций печени легкой и умеренной степени тяжести препарат нужно назначать с осторожностью. Может возникнуть необходимость снижения дозы.

Применение для лечения пациентов с нарушением функции почек. Нарушение функций почек не влияет на фармакокинетику энтакапона. Больным с нарушением функций почек тяжелой степени и тем, кто находится на диализе, терапию лекарственным средством Конфундус® Трио нужно назначать с осторожностью.

Дети.

Применение препарата данной категории пациентов не показано.

Передозировка.

Симптомы: ранние признаки - подергивание мышц, блефароспазм, артериальная гипертензия, увеличение частоты сердечных сокращений, ухудшение аппетита, спутанность сознания, тревожное возбуждение, бессонница, беспокойство.

Существуют сообщения о применении суточной дозы леводопы и энтакапона 10000 мг и 40000 мг соответственно. Острые симптомы в таких случаях включают ажитацию, психоз, кому, брадикардию, вентрикулярную тахиаритмию, дыхание по типу Чейна-Стокса, изменение цвета кожи, языка, конъюнктивы, хроматурию.

Терапия при острой передозировке препаратом Конфундус® Трио подобна терапии острой передозировки леводопой. Однако пиридоксин неэффективен для прекращения действия препарата Конфундус® Трио. Рекомендуется госпитализация; необходимо провести общие поддерживающие мероприятия с немедленным промыванием желудка и применением активированного угля. Это может ускорить вывод энтакапона, в частности, вследствие снижения всасывания/ повторного всасывания из желудочно-кишечного тракта.

Необходим тщательный контроль состояния дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыводящей систем, должны быть проведены соответствующие поддерживающие мероприятия. Необходимо начать ЭКГ-мониторинг, внимательно наблюдать относительно возможного развития аритмий. В случае необходимости применить надлежащую противоаритмическую терапию. Следует принять во внимание, что, кроме лекарственного средства Конфундус® Трио, больной, возможно, принимал другие препараты. Значение диализа при лечении передозировки неизвестно.

Побочные реакции.

Выводы относительно профиля безопасности препарата.

Наиболее часто возникают такие нежелательные реакции, как дискинезия (19 % пациентов); расстройства желудочно-кишечного тракта, включая тошноту и диарею (15 % и 12 % соответственно); скелетно-мышечные боли и боли в мышцах и соединительной ткани (12 %); изменение цвета мочи до красно-коричневого цвета (10 %). При клинических испытаниях препарата Конфундус® Трио или энтакапона в сочетании с леводопой/ингибитором ДДК были выявлены случаи желудочно-кишечного кровотечения и отека Квинке. Гепатит с признаками холестаза, рабдомиолиз и злокачественный нейролептический синдром могут возникать при приеме препарата Конфундус® Трио, хотя ни одного такого случая во время клинических испытаний обнаружено не было.

Сводные данные о побочных реакциях.

Со стороны крови и лимфатической системы.

Часто: анемия.

Нечасто: тромбоцитопения.

Лейкопения, гемолитическая и негемолитическая анемия, агранулоцитоз.

Со стороны метаболизма.

Часто: потеря массы тела*, потеря аппетита*.

Со стороны психики.

Часто: депрессия, галлюцинации, спутанность сознания*, ночные кошмары*, тревожность, бессонница.

Нечасто: психоз, возбуждение*.

Частота неизвестна: суицидальное поведение, синдром дисрегуляции дофамина.

Мании, истощения, эйфория, деменция, изменение психического статуса (включая параноидальные мысли и транзиторный психоз), бред, беспокойство, ажитация, страх, нарушения мышления, дезориентация, оцепенение, внезапные приступы сонливости.

Со стороны нервной системы.

Очень часто: дискинезия*.

Часто: обострение паркинсонизма (например брадикинезия)*, тремор, феномен «включения-выключения» (on-off), головокружение, дистония, психические нарушения, включая деменцию и ухудшение памяти, сонливость, головокружение*, головная боль.

Частота неизвестна: злокачественный нейролептический синдром.

Атаксия, брадикинезия, хорея, повышенный тремор рук, подергивание мышц, мышечные спазмы, тризм, парестезии, судороги, склонность к обморокам, потеря сознания, активация скрытого синдрома Бернара - Горнера.

Блефароспазм, активация латентного синдрома Горнера.

Со стороны органов зрения.

Часто: расплывчатое зрение.

Диплопия, мидриаз, окуломоторный криз, судорога взора.

Со стороны сердечно-сосудистой системы.

Часто: ишемическая болезнь сердца, кроме инфаркта миокарда (например стенокардия)**, нарушения сердечного ритма, ортостатическая гипотензия, гипертензия.

Нечасто: инфаркт миокарда**, желудочно-кишечные кровотечения.

Пальпитация.

Со стороны органов дыхания.

Часто: диспноэ.

Нарушения дыхания, охриплость голоса.

Со стороны желудочно-кишечного тракта.

Очень часто: диарея*, тошнота*.

Часто: запор*, рвота*, диспепсия, боль в животе*, сухость во рту*.

Нечасто: колиты*, дисфагия.

Горький привкус во рту, гиперсаливация, бруксизм, икота, метеоризм, глоссалгия, темная окраска слюны, ощущение жжения на языке, язва двенадцатиперстной кишки, увеличение массы тела, отеки. Дискомфорт в животе.

Со стороны печени.

Нечасто: изменение показателей функции печени*.

Частота неизвестна: гепатит с признаками холестаза*.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Часто: сыпь*, повышенное потоотделение.

Нечасто: изменение цвета кожи, ногтей, волос и пота*.

Редко: ангионевротический отек.

Частота неизвестна: крапивница*.

Выпадение волос.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.

Очень часто: скелетно-мышечные боли и боли в мышцах и соединительной ткани*.

Часто: мышечный спазм, боль в суставах.

Частота неизвестна: рабдомиолиз*.

Со стороны почек и мочевыделительной системы.

Очень часто: хроматурия*.

Часто: инфекции мочевыводящих путей.

Нечасто: задержка мочеиспускания.

Недержание мочи.

Со стороны иммунной системы.

Реакции гиперчувствительности, пурпура Шенляйна - Геноха.

Лабораторные показатели.

Повышение АлАТ, АсАТ, лактатдегидрогеназы, билирубина, азота мочевины крови, креатинина, мочевой кислоты, положительный тест Кумбса. Снижение гемоглобина и гемокрита, повышение уровня глюкозы в сыворотке, лейкоцитоз, бактериурия, гематурия.

Другие побочные реакции.

Общая слабость, внезапное обострение сопутствующих заболеваний, приливы крови к лицу, злокачественная меланома. Импульсивное желание совершить покупку, тяга к расходам, переедание, импульсивное употребление пищи. Приапизм.

Общие нарушения.

Часто: боль в груди, периферические отеки, падение, нарушение походки, астения, повышенная утомляемость.

Нечасто: общее недомогание.

*Побочные реакции, чаще ассоциированные с энтакапоном, чем с леводпой/ингибитором ДДК (в клинических испытаниях разница в частоте не менее 1 %).

**Показатели инфаркта миокарда и других ишемических болезней сердца (0,43 % и 1,54 % соответственно) были получены на основании анализов 13 двойных слепых исследований с участием 2082 пациентов с end-of-dose двигательными флуктуациями, получавших энтакапон.

Описание отдельных побочных реакций.

Наиболее частые побочные реакции, вызванные энтакапоном, связаны с повышением допаминергической активности и в большинстве случаев возникают в начале лечения. Уменьшение дозы леводопы приводит к снижению тяжести и частоты реакций.

Несколько побочных реакций, в частности диарея и изменение цвета мочи до красно-коричневого цвета, непосредственно связаны с активным веществом энтакапоном. Энтакапон также может менять цвет кожи, ногтей, волос, пота.

Во время лечения леводопой/карбидопой редко случаются судороги, но казуальная их связь не установлена.

У пациентов, которые применяют агонисты допамина или другие допаминергические средства, например Конфундус® Трио, особенно в больших дозах, отмечались патологическое влечение к азартным играм, повышенное либидо и гиперсексуальность, которые обычно являются обратимыми после снижения дозы или отмены препарата.

Синдром дисрегуляции дофамина - это аддиктивное расстройство, наблюдаемое у некоторых пациентов, которые получали карбидопу/леводопу. У пациентов с этим синдромом наблюдается компульсивный паттерн злоупотребления допаминергическими средствами в дозах, превышающих те, которые нужны для адекватного контроля моторных симптомов, что может в некоторых случаях привести к развитию тяжелой дискинезии (см. раздел «Особенности применения»).

Энтакапон, ассоциированный с леводопой, может привести к повышенной дневной сонливости и к случаям внезапного засыпания.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях позволяет постоянно контролировать соотношение польза/риск применения лекарственного средства. Специалисты здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему отчетности.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 30 или по 100 таблеток во флаконе; по 1 флакону в картонной коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. Орион Корпорейшн/Orion Corporation.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности. Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

Для упаковки №100:

Производитель. Общество с ограниченной ответственностью «КУСУМ ФАРМ»/ Limited liability company «KUSUM PHARM»

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

40020, Украина, Сумская область, г. Сумы, ул. Скрябина, 54/ 40020, Ukraine, Sumy region, Sumy, Skryabina str., 54.