

Состав

действующие вещества: леводопа, карбидопа, энтакапон;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 100 мг леводопы, 25 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 100/25/200 мг: коричнево-красного, серовато-красного цвета, овальные, с пометкой LCE 100 с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Лекарственные средства для лечения заболеваний нервной системы. Противопаркинсонические препараты. Допамиnergические средства. ДОФА и его производные. Леводопа, ингибитор декарбоксилазы и ингибитор КОМТ.

Код АТХ N04B A03.

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. Леводопы и энтакапон быстро всасываются и выводятся. По сравнению с леводопой карбидопы 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.

Леводопы связывается с белками плазмы лишь незначительно, приблизительно на 10-30 %, а карбидопы - 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, бутадиион 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 (IC₅₀ ~ 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 функций 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.

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-структурированные 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 P450 2C9, 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, особое внимание следует уделять 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 потребоваться 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, гематопозитической, 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 дофамина 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, находящимся на диете с контролируемым содержанием натрия.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с 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.

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.

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.

- a. 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.
- b. Начиная лечение пациентов, которые на данный момент принимают дозы энтакапона и леводопы/карбидопы, не эквивалентных 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.
- c. 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 агитацию, психоз, кому, брадикардию, вентрикулярную тахикардию, 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. Рекомендуются 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, хорей, 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 леводопой/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 °C. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

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

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Орион Корпорейшн.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).