

Склад

діючі речовини: леводопа, карбідоба, 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 (E 421), натрію кроскармелоза, повідон, магнію стеарат, гіпромелоза, цукроза, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 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.

Карбідоба та бенсеразид, інгібітори ДДК, зменшують периферичний метаболізм леводопи до допаміну, тому більша кількість леводопи досягає мозку. Коли пригнічення декарбоксилювання 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 ґрунтуються 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 карбідоба 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 карбідоба – 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 декарбоксілювання ДОФА-декарбоксилазою (ДДК) та О-метилування катехол-О-метилтрансферазою (КОМТ).

Карбідоба метаболізується до двох основних метаболітів, які виводяться із сечею у вигляді глюкуронідів та незв'язаних сполук. Незмінена карбідоба 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 ентакапону 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 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). 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.

Показання

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

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 (MAO-A та MAO-B) (наприклад з фенелзином, транілципроміном).

Супутній прийом селективних інгібіторів MAO-A та MAO-B 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 спостерігалось (200 мг ентакапону до 10 разів на добу). Взаємодії між ентакапоном та селегіліном у пацієнтів із хворобою Паркінсона, які приймали леводопу/інгібітор ДДК, не спостерігалось. 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 спостерігалось 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 спостерігалось, 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 P450 2C9, 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 ширококутовою 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 карбідopa 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, астеною та зниженням маси тіла за короткий проміжок часу необхідне медичне обстеження та моніторинг функції печінки.

Леводопа/карбідопу 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, алкалаїнофосфатази, 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 карбідопу 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 застосовувати 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 карбідопу та ентакапону в грудне молоко відсутні. Інформації про безпеку леводопи, карбідопу та ентакапону для дитини не існує, тому під час застосування препарату Конфундус® Тріо жінки не повинні годувати груддю.

При доклінічних дослідженнях ентакапону, карбідопу або леводопи не спостерігалось 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 підбраного 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 (карбідоба 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/карбідоба/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 - сипання 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 холестази, рабдоміоліз і злоякісний нейрорептичний 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: злякисний 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 язичці, 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, білірубину, азоту сечовини крові, креатиніну, 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.