Леводопа/Бенсеразид-Тева



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Леводопа
- Бенсеразид

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] [МНН] Википедия[МНН] [МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки	**1 капс.**
леводопа	100 мг
бенсеразид	25 мг

100 шт. - флаконы (1) - пачки картонные.

Таблетки	**1 капс.**
леводопа	200 мг
бенсеразид	50 мг

100 шт. - флаконы (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Леводопа/бенсеразид - комбинированный противопаркинсонический препарат, содержащий предшественник дофамина и ингибитор переферической декарбоксилазы ароматических L-аминокислот. При паркинсонизме нейромедиатор дофамин образуется в базальных ядрах в недостаточных количествах. Заместительная терапия проводится путем применения леводопы - непосредственного метаболического предшественника дофамина. Большая часть леводопы превращается в дофамин в периферических тканях (кишечник, печень, почки, сердце, желудок), который не участвует в реализации противопаркинсонического эффекта, поскольку периферический дофамин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а также ответственен за большинство ее нежелательных реакций. Блокирование экстрацеребрапыюго декарбоксилирования леводопы является весьма желательным. Это достигается одновременным введением леводопы и бенсеразида - ингибитора периферической

декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, который снижает образование дофамина в периферических тканях, что косвенным образом приводит к повышению количества леводопы, поступающей в центральную нервную систему (ЦНС) - с одной стороны, и, к уменьшению проявлений нежелательных реакций леводопы - с другой. Комбинация этих веществ в соотношении 4:1 обладает такой же эффективностью, как и леводопа в высоких дозах.

Фармакокинетика

Всасывание. Леводопа и бенсеразид всасываются главным образом в верхних отделах тонкой кишки. C_{max} при приеме внутрь достигается примерно через 1 ч. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{max} находятся в пропорциональной зависимости от принятой дозы. Всасывание зависит от скорости эвакуации содержимого желудка и от значений внутрижелудочного pH. Наличие пищи в желудке замедляет всасывание. При применении леводопы после обычного приема пищи максимальная концентрация леводопы в плазме на 30% меньше и достигается позже. Степень всасывания снижается на 15%. В большом количестве содержится в тонкой кишке, печени и почках, только около 1-3% проникает в головной мозг. $T_{1/2}$ 3 ч.

Распределение. Леводопа проходит ГЭБ посредством насыщаемой транспортной системы. Она не связывается с белками плазмы. Объем распределения 57 л. AUC леводопы в спинно-мозговой жидкости составляет 12% от таковой в плазме.

В отличие от леводопы, бенсеразид не проникает через ГЭБ. Он накапливается, главным образом, в почках, легких, тонкой кишке и печени и проникает через плацентарный барьер. Метаболизм. Леводопа метаболизируется, главным образом, двумя основными (декарбоксилирование и о-метилирование) и двумя дополнительными путями (трансаминирование и окисление), Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот превращает леводопу в дофамин. Главными конечными продуктами этого пути обмена являются гомованилиновая и дигидроксифенилуксусная кислоты. Катехол-о-метил-трансфераза метилирует леводопу с образованием 3-о-метилдопы. $T_{1/2}$ этого основного метаболита 15 ч, и у пациентов, получивших терапевтические дозы препарата, происходит его накопление. Уменьшение периферического декарбоксилирования леводопы, если последняя применяется вместе с бенсеразидом, приводит к более высоким плазменным концентрациям леводопы и 3-о-метилдопы и более низким концентрациям катехоламинов (дофамина, норадреналина) и фенолкарбоксильных кислот (гомованилиновой кислоты, дигидрофенилуксусной кислоты). В слизистой оболочке кишечника и печени бенсеразид гидроксилируется с образованием тригидроксибензилгидразина. Этот метаболит является мощным ингибитором декарбоксилазы ароматических L-аминокислот.

Выведение. На фоне периферического ингибирования декарбоксилазы ароматических L-аминокислот $T_{1/2}$ леводопы 1,5 ч. Клиренс леводопы из плазмы 430 мл/мин. Бенсеразид почти полностью элиминируется путем метаболизма. Метаболиты выводятся главным образом почками (64%) и в меньшей степени кишечником (24%).

Кумуляция. Абсолютная кумуляция леводопы в комбинации с бенсеразидом составляет в среднем 98 % (от 74% до 112 %).

Фармакокинетика у особых групп пациентов. Менее 10% неизмененной леводопы/бенсеразида выводятся почками, поэтому **пациентам с легкой и средней степенью почечной недостаточности** коррекция дозы не требуется.

У пациентов пожилого возраста (65-78 лет) с болезнью Паркинсона $T_{1/2}$ и AUC леводопы увеличиваются на 25%, что не является клинически значимым изменением.

Показания к применению:

— болезнь Паркинсона.

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к леводопе, бенсеразиду или к любому другому компоненту препарата;

— тяжелое нарушение функций органов эндокринной системы;

— глаукома;

— тяжелое нарушение функции печени;

— тяжелое нарушение функции почек;

— тяжелое нарушение функции сердечно-сосудистой системы;

— эндогенные и экзогенные психозы;

— одновременный прием с неселективными ингибиторами МАО, сочетание ингибиторов МАО типа А и МАО типа В (что эквивалентно неселективному ингибированию МАО);

— женщины детородного возраста, не применяющие надежные методы контрацепции;

— беременность;

— период грудного вскармливания;

— возраст до 25 лет.

Способ применения и дозы:

Препарат следует принимать внутрь, по возможности, не менее чем за 30 мин до или через 1 час после еды.

Лечение начинают с малой дозы, постепенно увеличивая дозу для каждого пациента индивидуально, до достижения терапевтического эффекта. Необходимо избегать высоких доз для одновременного приема препарата. Приведенные ниже указания по режиму дозирования следует рассматривать как общие рекомендации.

Для пациентов, которые ранее не принимали леводопу, назначают начальную дозу по 50 мг леводопы/ 12,5 мг бенсеразида 2-4 раза в сутки (от 100-200 мг леводопы/ 25-50 мг бенсеразида в сутки). При хорошей переносимости дозу увеличивают на 50-100 мг леводопы/ 12,5-25 мг бенсеразида через каждые 3 дня до достижения терапевтического эффекта.

Дальнейший (после первичного) подбор дозы осуществляют с частотой 1 раз в месяц. Обычно терапевтический эффект отмечается уже при приеме 200-400 мг леводопы/ 50-100 мг бенсеразида в сутки.

Максимальная суточная доза 800 мг леводопы/ 200 мг бенсеразида.

Суточная доза должна быть разделена на 4 и более приемов. Частота приемов должна быть распределена так, чтобы обеспечить оптимальный терапевтический эффект. При проявлении нежелательных реакций необходимо либо прекратить увеличение дозы, либо уменьшить суточную дозу.

Оптимальный терапевтический эффект достигается, как правило, при приеме 300-800 мг леводопы/ 100-200 мг бенсеразида.

Пациентам, которые ранее принимали леводопу, прием препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева необходимо начать через 12 часов после прекращения приема леводопы. Доза препарата должна составить приблизительно 20% от предыдущей дозы леводопы, чтобы сохранить уже достигнутый терапевтический эффект. В случае необходимости доза увеличивается по схеме, описанной для пациентов, которые ранее не принимали леводопу.

Пациентам, которые ранее принимали леводопу в комбинации с ингибитором декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, прием препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева необходимо начать через 12 часов после прекращения приема леводопы в комбинации с ингибитором декарбоксилазы ароматических L-аминокислот. Чтобы минимизировать снижение уже достигнутой терапевтической эффективности необходимо прекратить предыдущую терапию ночью и начать прием препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева на следующее утро. В случае необходимости доза увеличивается по схеме, описанной для пациентов, которые ранее не принимали леводопу.

Пациентам, которые ранее принимали другие противопаркинсонические препараты, прием препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева возможен. Как только становится очевидным терапевтический эффект препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева, необходимо пересмотреть схему лечения и уменьшить или отменить альтернативный препарат.

Режимы дозирования в особых случаях

Пациентам, которые испытывают сильные моторные флуктуации, рекомендуется прием суточной дозы более 4 раз в день без изменения самой суточной дозы. В пожилом возрасте увеличение дозы должно происходить медленнее. Опыт применения у детей и подростков ограничен.

При **почечной и печеночной недостаточности легкой и средней тяжести** коррекция дозы не требуется.

При появлении самопроизвольных движений типа хореи или атетоза на поздних стадиях лечения необходимо уменьшить дозу.

При длительном применении препарата появление эпизодов «застывания», ослабление эффекта к концу периода действия дозы и феномен «включения-выключения» можно устранить или значительно уменьшить путем снижения дозы или применения препарата в меньшей дозе, но чаще. Впоследствии можно вновь увеличить дозу для усиления эффекта лечения.

При появлении нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы необходимо уменьшить дозу.

Побочное действие:

Частота развития нежелательных реакций классифицирована согласно следующим критериям: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1% и менее 10%; иногда - не менее 0,1% и менее 1%; редко - не менее 0,01% и менее 0,1%; очень редко - менее 0,01%, включая единичные сообщения.

Со стороны системы кроветворения: очень редко - гемолитическая анемия, транзиторная лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение, судороги, спонтанные двигательные расстройства (типа хореи и атетоза), эпизоды «застывания», ослабление эффекта к концу периода действия дозы, феномен «включения-выключения», усиление проявлений синдрома «беспокойных ног»; очень редко - выраженная сонливость, эпизоды внезапной сонливости.

Нарушения психики: редко - ажитация, тревога, подавленное настроение, бессонница, бред, агрессия, депрессия, анорексия, умеренный восторг, патологическая склонность к азартным играм, гиперсексуальность, повышенное либидо; очень редко - галлюцинации, временная дезориентация.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко - аритмии, ортостатическая гипотензия (ослабевает после уменьшения дозы препарата), повышение артериального давления; частота неизвестна - «приливы».

Со стороны пищеварительной системы: очень редко - тошнота, рвота, диарея, отдельные случаи потери или изменения вкусовых ощущений, сухость слизистой полости рта; частота неизвестна - желудочно-кишечное кровотечение.

Со стороны кожи и подкожных тканей: редко - зуд кожи, сыпь.

Со стороны лабораторных показателей: нечасто - транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина, повышение мочевины и креатинина в крови, изменение цвета мочи до красного, темнеющего при стоянии.

Прочие: частота неизвестна - фебрильная лихорадка, повышенная потливость.

Передозировка:

Симптомы: усиление проявления нежелательных реакций - аритмия, спутанность сознания, бессонница, тошнота и рвота, патологические непроизвольные движения. Развитие симптомов передозировки может быть отсрочено вследствие замедленной абсорбции препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева из ЖКТ.

Лечение: симптоматическая терапия - дыхательные аналептики, антиаритмические средства, нейролептики; необходимо контролировать жизненно важные функции. Кроме того, следует предотвратить дальнейшую абсорбцию препарата из ЖКТ, применяя соответствующую терапию.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат Леводопа/Бенсеразид-Тева противопоказан при беременности и женщинам детородного возраста, не применяющим надежные методы контрацепции. При подозрении на возникновение беременности препарат следует немедленно отменить. При необходимости приема препарата грудное вскармливание следует прекратить, поскольку нельзя исключить нарушения развития скелета у ребенка.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Фармакокинетические взаимодействия

При одновременном применении тригексифенидила (м-холиноблокатор) происходит уменьшение скорости, но не степени всасывания леводопы.

Железа сульфат снижает C_{max} и AUC леводопы на 30-50%; эти изменения в некоторых случаях являются клинически значимыми.

При одновременном применении с антацидами степень всасывания леводопы/бенссразида снижается на 32%.

Метоклопрамид увеличивает скорость всасывания леводопы.

Фармакодинамические взаимодействия

Нейролептики, опиоиды и гипотензивные препараты, содержащие резерпин, подавляют действие леводопы/бенсеразида. В случае необходимости используют самые низкие дозы этих препаратов.

При одновременном применении пиридоксин может уменьшать противопаркинсоническое действие леводопы/бенсеразида.

Леводопу/бенсеразид нельзя применять с неселективными ингибиторами МАО. При необходимости применения леводопы/бенсеразида пациентам, получающим необратимые неселективные ингибиторы МАО, с момента прекращения приема ингибитора МАО до начала приема должно пройти не менее 2 недель. Преждевременное (в течение 2 недель после отмены) применение леводопы/бенсеразида за неселективным ингибитором МАО (например, транилципромин) может вызвать гипертонический криз. Селективные ингибиторы МАО типа В (в т.ч. селегилин, разагилин) и селективные ингибиторы МАО типа А (моклобемид) можно применять на фоне лечения леводопой/бенсеразидом. В определенных случаях селегилин может увеличить эффект леводопы/бенсеразида, не вызывая опасного взаимодействия. При этом рекомендуется скорректировать дозу леводопы/бенсеразида в зависимости от индивидуальной потребности пациента в плане терапевтической эффективности и переносимости. Сочетание селективных ингибиторов МАО типа В и селективных ингибиторов МАО типа А эквивалентно приему неселективного ингибитора МАО, поэтому подобную комбинацию не следует применять с леводопой/бенсеразидом.

При необходимости применения гипотензивных препаратов на фоне лечения леводопой/бенсеразидом необходимо учитывать возможность развития ортостатической гипотензии.

Леводопа/бенсеразид потенцирует действие симпатомиметиков (эпинефрин, норэпинефрин, изопротеренол, амфетамин), поэтому не следует использовать подобную комбинацию препаратов. Если одновременный прием все же обязателен, то следует тщательно контролировать состояние сердечно-сосудистой системы и при необходимости уменьшить дозу симпатомиметиков.

Возможно применение леводопы/бенсеразида с другими противопаркинсоническими препаратами (антихолинергические препараты, амантадин, агонисты дофаминовых рецепторов), при этом могут усиливаться не только желательные, но и нежелательные эффекты. Может возникнуть необходимость в уменьшении дозы леводопы/бенсеразида или другого препарата. При одновременном применении леводопы/бенсеразида с ингибитором катехол-О-метилтрансферазой, может потребоваться уменьшение дозы леводопы/бенсеразида. Поскольку у пациента, получающего леводопу/бенсеразид, во время галотанового наркоза могут возникнуть колебания артериального давления и аритмии, то необходимо отменить прием препарата за 12-48 часов до оперативного вмешательства. Богатая белками пища может снижать терапевтический эффект леводопы/бенсеразида. Леводопа/бенсеразид может повлиять на результаты лабораторных исследований катехоламинов, креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, щелочной фосфатазы, билирубина. Может определяться повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, ложноотрицательная реакция на глюкозу в моче при ее определении методом глюкозооксидазы глюкозы, ложноположительный результат пробы Кумбса.

Особые указания и меры предосторожности:

Нежелательные реакции со стороны ЖКТ, возможные на начальной стадии лечения, в значительной степени устраняются, если принимать препарат Леводопа/Бенсеразид-Тева с небольшим количеством пиши или жидкости, а также более медленном увеличении дозы. Не рекомендуется применение препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева для лечения ятрогенного экстрапирамидного синдрома и хореи Гентингтона.

Пациентам, имеющим в анамнезе сведения о язвах ЖКТ, судорогах и остеомаляции, необходимо регулярно проводить контроль соответствующих показателей. В процессе лечения следует контролировать показатели функции печени, почек, формулу крови. Пациентам, имеющим в анамнезе ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, необходимо регулярно проводить контроль электрокардиограммы.

Пациенты, имеющие ортостатическую гипотензию в анамнезе, должны находиться под наблюдением врача, особенно в начале лечения.

Пациентам с сахарным диабетом следует часто контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу пероральных гипогликемических препаратов. При применении препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева сообщалось о случаях внезапного наступления сна. Пациентов следует проинформировать о возможном внезапном засыпании.

При применении препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева повышается риск развития злокачественной меланомы, в связи с чем применение препарата у пациентов со злокачественной меланомой, в том числе в анамнезе, не рекомендуется. Применение препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева, особенно в высоких дозах, повышает риск развития компульсивных расстройств.

Перед общей анестезией прием препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева необходимо осуществлять как можно более длительный период. Исключением является галотановый наркоз. Поскольку у пациента, получавшего препарат, во время галотанового наркоза могут возникнуть колебания АД и аритмии, прием препарата должен быть отменен за 12-24 ч перед оперативным вмешательством. После операции лечение возобновляют, постепенно повышая дозу.

Препарат Леводопа/Бенсеразид-Тева нельзя отменять резко. Резкая отмена препарата может привести к «синдрому отмены» (повышение температуры тела, ригидность мышц, а также возможные психические изменения и повышение активности креатининфосфокиназы в сыворотке крови) или акинетическим кризам, которые могут принять угрожающую жизни форму. При возникновении таких симптомов пациент должен находиться под наблюдением врача (при необходимости должен быть госпитализирован) и получать соответствующую терапию, которая может

включать повторное применение препарата Леводопа/Бенсеразид-Тева.

Депрессия может быть клиническим проявлением основного заболевания (паркинсонизм) и также может возникнуть на фоне лечения препаратом Леводопа/Бенсеразид-Тева. Такие пациенты должны быть под наблюдением врача для своевременного выявления психических нежелательных реакций.

У некоторых пациентов с болезнью Паркинсона отмечено появление поведенческих и когнитивных расстройств в результате неконтролируемого применения возрастающих доз препарата, несмотря на рекомендации врача и значительное повышение терапевтических доз.

Опыт применения Леводопа/Бенсеразид-Тева в возрасте до 25 лет ограничен. Влияние на способность к управлению транспортом и работу с техникой Пациентам, которые испытывают чрезмерную дневную сонливость или внезапные эпизоды сна необходимо отказаться от управления автомобилем или работе с техникой. При появлении этих симптомов во время лечения препаратом Леводопа/Бенсеразид-Тева следует рассмотреть возможность снижения дозы или отмены терапии.

При нарушениях функции почек

Противопоказан при тяжелом нарушении функции почек. При почечной недостаточности легкой и средней тяжести коррекция дозы не требуется.

При нарушениях функции печени

Противопоказан при тяжелом нарушении функции печени. При печеночной недостаточности легкой и средней тяжести коррекция дозы не требуется.

Применение в детском возрасте

Противопоказан в возрасте до 25 лет.

Условия хранения:

При температуре не выше 25°С в защищенном от влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/LevodopaBenserazid-Teva