ЛП-№(004140)-(РГ-RU) от 03.06.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.12.2023 № 26869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бензиэль, 100 мг + 25 мг, таблетки.

Бензиэль, 200 мг + 50 мг, таблетки.

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: леводопа + бенсеразид.

Бензиэль, 100 мг + 25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит: 100,00 мг леводопы и 28,50 мг бенсеразида (в виде гидрохлорида) в пересчете на 25,00 мг бенсеразида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол (см. раздел 4.4.)

Бензиэль, 200 мг + 50 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит: 200,00 мг леводопы и 57,00 мг бенсеразида (в виде гидрохлорида) в пересчете на 50,00 мг бенсеразида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол (см. раздел 4.4.)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Бензиэль, 100 мг + 25 мг, таблетки

Таблетки круглые плоскоцилиндрические с фаской и риской, светло-розового цвета с вкраплениями от белого до красно-коричневого цвета.

Бензиэль, 200 мг + 50 мг, таблетки

Таблетки круглые двояковыпуклые с риской, светло-розового цвета с вкраплениями от белого до красно-коричневого цвета.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. Показания к применению

Бензиэль показан к применению у взрослых в возрасте от 25 лет.

Болезнь Паркинсона

Лечение всех форм болезни Паркинсона, за исключением паркинсонизма, индуцированного лекарственными средствами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.12.2023 № 26869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Синдром «беспокойных ног»

Препарат Бензиэль показан для лечения синдрома «беспокойных ног», включая:

- идиопатический синдром «беспокойных ног»;
- синдром «беспокойных ног» у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

Болезнь Паркинсона

*Стандартный режим дозирования*

Лечение следует начинать постепенно, индивидуально подбирая дозы до оптимального эффекта.

*Начальная терапия*

На ранней стадии болезни Паркинсона рекомендуется начинать лечение с приема 62,5 мг (50 мг леводопы + 12,5 мг бенсеразида) 3 – 4 раза в сутки. При переносимости схемы начального дозирования дозу нужно медленно увеличивать в зависимости от реакции пациента.

Оптимальный эффект обычно достигается при суточной дозе в 300 – 800 мг леводопы + 75 – 200 мг бенсеразида, принимаемой в три или более приемов. Для достижения оптимального эффекта может потребоваться 4 – 6 недель. При необходимости дальнейшего увеличения суточной дозы это следует делать с промежутками в 1 месяц.

*Поддерживающая терапия*

Средняя поддерживающая доза – 125 мг (100 мг леводопы + 25 мг бенсеразида) 3 – 6 раз в сутки. Число приемов (не менее трех) и их распределение в течение дня должно обеспечить оптимальный эффект.

Синдром «беспокойных ног»

Максимально допустимая доза в сутки – 500 мг препарата Бензиэль (400 мг леводопы + 100 мг бенсеразида).

При нарастании клинической симптоматики следует уменьшить дозу препарата или постепенно отменить препарат и назначить другую терапию.

За 1 час до сна с низкобелковой пищей. Перед применением препарата Бензиэль следует воздержаться от приема пищи, богатой белком.

*Идиопатический синдром «беспокойных ног» с нарушениями засыпания*

Начальная доза препарата Бензиэль: 62,5 мг (50 мг леводопы + 12,5 мг бенсеразида) – 125 мг (100 мг леводопы + 25 мг бенсеразида). При недостаточном эффекте следует увеличить дозу препарата до 250 мг (200 мг леводопы + 50 мг бенсеразида).

*Идиопатический синдром «беспокойных ног» с нарушениями засыпания и сна*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.12.2023 № 26869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Начальная доза препарата Бензиэль: 125 мг (100 мг леводопы + 25 мг бенсеразида). При недостаточном эффекте рекомендуется увеличить дозу препарата до 250 мг (200 мг леводопы + 50 мг бенсеразида).

*Идиопатический синдром «беспокойных ног» с нарушениями засыпания и сна, а также с нарушениями в течение суток*

Дополнительно: 125 мг (100 мг леводопы + 25 мг бенсеразида), максимально допустимая суточная доза – 500 мг (400 мг леводопы + 100 мг бенсеразида) препарата Бензиэль.

*Синдром «беспокойных ног» у пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих диализ*

125 мг препарата Бензиэль (100 мг леводопы + 25 мг бенсеразида) за 30 минут до начала диализа.

Особые группы пациентов

*Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется.

*Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с печеночной недостаточностью профиль эффективности и безопасности препарата Бензиэль не установлен (см. раздел 4.3.).

Препарат Бензиэль хорошо переносится пациентами, находящимися на гемодиализе.

При длительном лечении возможно появление флюктуации - эпизодов «застывания», ослабления эффекта к концу периода действия дозы, феномена «включения-выключения». Для устранения этих симптомов или уменьшения их выраженности следует провести коррекцию дозы, возможно, путем назначения меньших доз, но чаще. Впоследствии можно попробовать вновь увеличить дозу для усиления терапевтического эффекта.

Способ применения

Внутрь.

Не менее чем за 30 минут до или через 1 час после еды. Данный способ применения позволит избежать конкурентного влияния на поглощение леводопы со стороны белка, поступающего с едой (см. раздел 4.5.), и будет способствовать более быстрому началу действия препарата. Таблетки препарата Бензиэль можно размельчать для облегчения глотания.

**4.3. Противопоказания**

– Гиперчувствительность к леводопе, бенсеразиду или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;

– Злокачественная меланома (в том числе, в случае предполагаемого диагноза,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.12.2023 № 26869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

наличия не диагностированных образований кожи или при злокачественной меланоме в анамнезе);

– Декомпенсированные нарушения функции эндокринных органов;

– Нарушение функции печени, тяжелое нарушение функции почек (за исключением применения у пациентов с синдромом «беспокойных ног», получающих диализ);

– Заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации;

– Психические заболевания с психотическим компонентом;

– Закрытоугольная глаукома;

– Препарат Бензиэль не следует применять в комбинации с неселективными ингибиторами моноаминооксидазы (МАО) или при сочетании ингибиторов МАО-А и МАО-В из-за возможного риска развития гипертонического криза;

– Возраст моложе 25 лет (должно завершиться формирование скелета);

– Беременность и период грудного вскармливания. Препарат Бензиэль противопоказан женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции (см. раздел 4.6.).

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

С осторожностью

Язвенная болезнь желудка, остеомаляция в анамнезе.

Одновременное применение антипсихотических препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы (в частности, антагонистов D2-дофаминовых рецепторов).

Особые указания

*Реакции со стороны иммунной системы*

У пациентов с повышенной чувствительностью к препарату возможно развитие соответствующих реакций.

*Реакции со стороны органа зрения*

Пациентам с открытоугольной глаукомой рекомендуется регулярно измерять внутриглазное давление, поскольку теоретически леводопа может повысить внутриглазное давление.

*Указания по мониторированию пациентов в ходе терапии*

Побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, возможные на начальной стадии лечения, можно в значительной степени устранить, если принимать леводопу + бенсеразид с низкобелковой пищей или с небольшим количеством жидкости, а также если увеличивать дозу медленно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.12.2023 № 26869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Следует соблюдать осторожность при язвенной болезни желудка или остеомаляции в анамнезе.

У пациентов с инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца или аритмией в анамнезе необходимо регулярно оценивать функцию сердца (в частности, с помощью электрокардиографии (ЭКГ)).

В ходе лечения нужно контролировать функцию печени и почек, формулу крови. Пациентам с сахарным диабетом необходимо часто контролировать концентрацию глюкозы в крови и корригировать дозу гипогликемических препаратов.

*Указания, связанные с взаимодействием*

При необходимости проведения хирургического вмешательства с общей анестезией терапию леводопой + бенсеразидом следует продолжать вплоть до операции, за исключением общей анестезии с галотаном. Поскольку у пациента, получающего леводопу + бенсеразид, во время галотанового наркоза могут возникнуть колебания артериального давления и аритмии, прием леводопы + бенсеразида должен быть отменен за 12 – 48 часов перед оперативным вмешательством. После операции лечение возобновляют, постепенно повышая дозу до прежнего уровня. Следует избегать применения галотанового или циклопропанового наркоза для проведения хирургических операций у пациентов, которые не прекратили прием леводопы + бенсеразида (например, в неотложных случаях).

При одновременном применении с пиридоксином (витамином B6) в дозе 50 – 100 мг/сут эффект леводопы может быть снижен. При одновременном применении леводопы и ингибитора декарбоксилазы снижения эффекта не наблюдалось. Леводопу + бенсеразид можно применять в комбинации с препаратами, содержащими малые дозы витамина B6.

*Реакции со стороны нервной системы и психики*

Леводопу + бенсеразид нельзя отменять резко. Резкая отмена препарата может привести к злокачественному нейролептическому синдрому (повышение температуры, ригидность мышц, а также возможные психические изменения и повышение активности креатинфосфокиназы в сыворотке), который может принять угрожающую жизни форму. При возникновении таких симптомов пациент должен находиться под наблюдением врача (при необходимости должен быть госпитализирован) и получать соответствующую симптоматическую терапию. Она может включать повторное назначение леводопы + бенсеразида после соответствующей оценки состояния пациента. Депрессия может быть как клиническим проявлением основного заболевания (болезнь Паркинсона, синдром «беспокойных ног»), так и может возникнуть на фоне терапии леводопой + бенсеразидом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.12.2023 № 26869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациента следует тщательно наблюдать в плане возможного появления психических побочных реакций.

На фоне приема леводопы + бенсеразида возможно возникновение сонливости и, в редких случаях, эпизодов внезапного засыпания. Эпизоды внезапного засыпания могут возникнуть при отсутствии предварительной сонливости или других признаков. Пациенты могут не осознавать, что у них развился эпизод внезапного засыпания, поэтому их следует предупредить о возможном риске (см. раздел 4.7.).

*Синдром дофаминовой дисрегуляции:* у небольшого числа пациентов с болезнью Паркинсона отмечено появление поведенческих и когнитивных расстройств в результате неконтролируемого применения возрастающих доз препарата, несмотря на рекомендации врача и значительное превышение терапевтических доз препарата.

*Дофаминергические препараты:* у пациентов, принимающих агонисты дофаминовых рецепторов для лечения болезни Паркинсона, отмечены случаи расстройства контроля побуждения, такие как патологическое влечение к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность. Подтверждения существования причинно-следственной связи между приемом леводопы + бенсеразида, которые не относятся к агонистам дофаминовых рецепторов, и этими явлениями нет. Однако при назначении леводопы + бенсеразида следует помнить о возможности возникновения данных явлений, поскольку леводопа + бенсеразид является дофаминергическим препаратом.

*Болезнь Паркинсона*

Препарат Бензиэль можно комбинировать с другими противопаркинсоническими средствами, по мере продолжения лечения может возникнуть необходимость в уменьшении дозы других препаратов или их постепенной отмене.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Бензиэль содержит маннитол, и может оказывать слабое слабительное действие.

**4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Фармакокинетические взаимодействия

*Тригексифенидил* (антихолинергический препарат) уменьшает скорость, но не степень всасывания леводопы. Назначение тригексифенидила вместе с леводопой + бенсеразидом не влияет на фармакокинетику леводопы.

*Антациды* снижают степень всасывания леводопы на 32 % при назначении с леводопой + бенсеразидом.

*Сульфат железа* снижает максимальные концентрации и площадь под кривой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.12.2023 № 26869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

«концентрация-время» (AUC) леводопы в плазме на 30 – 50 %, что является клинически значимым изменением у некоторых, но не всех пациентов.

*Метоклопрамид* увеличивает скорость всасывания леводопы.

При одновременном применении леводопы и *домперидона* возможно повышение биодоступности леводопы за счет увеличения всасывания леводопы в кишечнике.

Фармакодинамические взаимодействия

Нейролептики, опиаты и антигипертензивные препараты, содержащие резерпин, подавляют действие леводопы + бенсеразида.

*Ингибиторы МАО.*

Если леводопу + бенсеразид назначают пациентам, получающим необратимые неселективные ингибиторы МАО, то от прекращения приема ингибитора МАО до начала приема леводопы + бенсеразида должно пройти не менее двух недель (см. раздел 4.3.). Однако селективные ингибиторы МАО-В (такие как селегилин или разагилин) и селективные ингибиторы МАО-А (такие как моклобемид) можно назначать пациентам, принимающим леводопу + бенсеразид. При этом рекомендуется скорректировать дозу леводопы в зависимости от индивидуальной потребности пациента в плане эффективности и переносимости. Сочетание ингибиторов МАО-А и МАО-В эквивалентно приему неселективного ингибитора МАО, поэтому подобная комбинация не должна назначаться одновременно с леводопой + бенсеразидом.

*Симпатомиметики (адреналин, норадреналин, изопротеренол, амфетамин).*

Леводопу + бенсеразид не следует назначать одновременно с симпатомиметиками, поскольку леводопа может потенцировать их действие. Если одновременный прием все же обязателен, очень важен тщательный контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы и при необходимости уменьшение дозы симпатомиметиков.

*Противопаркинсонические средства.*

Возможно комбинированное применение препарата с другими противопаркинсоническими средствами (антихолинергическими, амантадином, селегилином, бромокриптином, агонистами дофамина), однако это может усиливать желательные и нежелательные эффекты. Может потребоваться уменьшение дозы леводопы + бенсеразида или другого препарата. Если к лечению добавляют ингибитор катехол-о-метилтрансферазу (КОМТ), может потребоваться уменьшение дозы леводопы + бенсеразида. При начале терапии леводопой + бенсеразидом, антихолинергические препараты не следует отменять резко, поскольку леводопа начинает действовать не сразу. Леводопа может повлиять на результаты лабораторного определения катехоламинов, креатинина, мочевой кислоты и глюкозурии, возможен ложноположительный результат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.12.2023 № 26869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пробы Кумбса, а также анализа мочи на кетоновые тела.

У пациентов, получающих леводопу + бенсеразид, прием препарата одновременно с богатой белками пищей может нарушить всасывание леводопы из желудочно-кишечного тракта. Леводопа является длинноцепочечной нейтральной аминокислотой и конкурирует с белками, поступающими с пищей, за транспорт через слизистую желудка и гематоэнцефалический барьер.

Одновременное применение антипсихотических препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы (в частности антагонистов D2-дофаминовых рецепторов), может нивелировать противопаркинсоническое действие леводопы и бенсеразида. Леводопа, в свою очередь, может снизить антипсихотический эффект данных препаратов. Таким образом, при одновременном их применении следует соблюдать осторожность.

*Общая анестезия с галотаном*.

Прием леводопы + бенсеразида должен быть отменен за 12 – 48 часов перед оперативным вмешательством, поскольку у пациента, получающего леводопу + бенсеразид, во время галотанового наркоза могут возникнуть колебания артериального давления и аритмии.

**4.6. Фертильность, беременность и лактация**

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом при применении леводопы + бенсеразида должны использовать высокоэффективные методы контрацепции.

Беременность

Перед началом применения леводопы + бенсеразида рекомендуется провести тест для исключения возможной беременности.

Леводопа + бенсеразид абсолютно противопоказана при беременности и женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующим надежные методы контрацепции, из-за возможного нарушения развития скелета у плода.

Если на фоне лечения возникает беременность, препарат нужно отменить в соответствии с рекомендациями лечащего врача.

Применение леводопы + бенсеразида в ходе родов и родоразрешения не изучалось.

Лактация

Профиль безопасности леводопы + бенсеразида в период грудного вскармливания не изучался. В случае необходимости приема леводопы + бенсеразида в период грудного вскармливания, следует прекратить кормление грудью, вследствие отсутствия достоверных данных о проникновении бенсеразида в грудное молоко. Нельзя исключить опасность неправильного развития скелета у новорожденного.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.12.2023 № 26869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фертильность

Исследования влияния леводопы + бенсеразида на фертильность не проводились.

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

Леводопа + бенсеразид оказывает выраженное влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами.

При возникновении сонливости или эпизода внезапного засыпания в анамнезе следует отказаться от управления транспортными средствами и механизмами, так как это может подвергнуть пациентов или окружающих опасности получения тяжелых травм или смерти. Кроме того, при появлении этих симптомов следует рассмотреть возможность снижения дозы или отмены терапии.

### 4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Частота и степень тяжести нежелательных реакций (НР), наблюдавшихся в ходе клинических исследований у пациентов с синдромом «беспокойных ног», были ниже, чем у пациентов с болезнью Паркинсона, получавших комбинацию леводопа + бенсеразид в стандартном режиме дозирования.

Резюме нежелательных реакций

Ниже представлены данные, полученные при применении комбинации леводопа + бенсеразид. Нежелательные реакции перечислены по частоте их регистрации в соответствии со следующей с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100), редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (на основе имеющихся данных оценить невозможно).

***Клинические исследования***

*Синдром «беспокойных ног»*

Ниже представлены объединенные данные двух плацебо-контролируемых клинических перекрестных исследований, в которых приняли участие, в общей сложности, 85 пациентов. Указаны все НР, которые встречались в группе лечения более одного раза.

НР перечислены в Таблице 1 с использованием терминологии медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA).

Таблица 1. НР, наблюдавшиеся у пациентов при терапии леводопой/бенсеразидом при лечении синдрома «беспокойных ног».

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.12.2023 № 26869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

| **Нежелательная реакция** | **Частота** |
|---|---|
| *Инфекционные и паразитарные заболевания* | |
| Фебрильная инфекция | Часто |
| Ринит | Часто |
| Бронхит | Часто |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | |
| Головная боль | Часто |
| Ухудшение СБН* | Часто |
| Головокружение | Часто |
| *Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта* | |
| Сухость во рту | Часто |
| Диарея | Часто |
| Тошнота | Часто |
| *Лабораторные и инструментальные данные* | |
| Изменения показателей ЭКГ** | Часто |
| Повышение артериального давления | Часто |

* Синдром «беспокойных ног»

** Нарушения сердечного ритма

***Пострегистрационное применение***

НР, перечисленные ниже, были выявлены в ходе пострегистрационного применения леводопы + бенсеразида на основе спонтанных сообщений и литературных обзоров.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

*Редко* встречалась гемолитическая анемия, умеренная и транзиторная лейкопения и тромбоцитопения, а также сокращение тромбопластинового времени.

При применении леводопы + бенсеразида наблюдалось повышение концентрации азота мочевины крови (АМК). В связи с этим необходимо регулярно мониторировать показатели общего анализа крови и функции печени и почек, как и при проведении продолжительной терапии любыми препаратами, содержащими леводопу.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

*Нечасто:* анорексия.

Как правило, легкое, транзиторное повышение активности трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)) и щелочной фосфатазы. Наблюдалось повышение активности гаммаглутамилтрансферазы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.12.2023 № 26869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

*Нарушения психики*

У пациентов с болезнью Паркинсона возможно развитие депрессии, в особенности, у пожилых пациентов или пациентов, у которых наблюдались данные симптомы в анамнезе; нечасто могут встречаться ажитация, тревога, нарушения сна, галлюцинации, бред, поведенческие расстройства и агрессия; редко - кошмарные сновидения и временная дезориентация.

При применении леводопы + бенсеразида возможно развитие депрессии, сопровождающейся суицидальными мыслями, которая также может быть обусловлена основным заболеванием.

При применении леводопы + бенсеразида могут наблюдаться расстройства привычек и влечений, аддитивные поведенческие расстройства, а также формы поведения, характерные для обсессивно-компульсивных расстройств (компульсивные покупки и трата денег, компульсивное переедание и булимия). Было зарегистрировано поведение со склонностью к азартным играм и повышение либидо, включая гиперсексуальность (см. раздел 4.4.).

Синдром дофаминовой дисрегуляции.

*Нарушения со стороны нервной системы*

У пациентов, получающих леводопу + бенсеразид, возможно обострение синдрома «беспокойных ног».

*Нечасто:* головная боль.

Применение леводопы + бенсеразида сопровождается развитием сонливости и, очень редко, ярко выраженной дневной сонливостью и эпизодами внезапного засыпания (см. раздел 4.4.).

При приеме высоких доз или на более поздних этапах лечения у пациентов с болезнью Паркинсона могут наблюдаться непроизвольные движения (например, по типу хореи или атетоза). Как правило, это явление можно облегчить или полностью устранить путем снижения дозы.

При продолжительном лечении возможны колебания терапевтического ответа, включая эпизоды «застывания», ослабление эффекта к концу периода действия дозы (феномен «истощения»), феномен «включения-выключения», которые обычно можно устранить или облегчить путем подбора дозы и приема небольших доз через короткие временные интервалы. Впоследствии возможно вновь увеличить дозу с целью усиления терапевтического эффекта. Наблюдались единичные случаи нарушений или потери вкусовых ощущений.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.12.2023 № 26869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

*Пациенты с синдромом «беспокойных ног»*

*Наиболее часто* встречающимся нежелательным эффектом продолжительного применения дофаминергических препаратов является ухудшение состояния пациента, выражающееся в смещении времени проявления симптомов с вечернего/ночного на дневное и вечернее время перед применением следующей вечерней дозы.

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*

*Нечасто:* аритмии, ортостатическая гипотензия. Как правило, проявления ортостатической гипотензии можно облегчить путем снижения дозы леводопы + бенсеразида.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

*Нечасто:* снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея и сухость во рту.

Указанные побочные эффекты, проявляющиеся, как правило, на ранних этапах лечения, можно контролировать, если принимать леводопу + бенсеразид с низкобелковой пищей или жидкостью, или путем постепенного увеличения дозы.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

*Редко:* аллергические реакции (зуд, сыпь).

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Возможно незначительное изменение цвета мочи (как правило, приобретает красный оттенок и темнеет при отстаивании).

*Лабораторные и инструментальные данные*

Возможно временное повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ, АЛТ) и щелочной фосфатазы. Наблюдалось повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, повышение концентрации АМК.

Кроме того, возможно изменение цвета или окрашивание биологических жидкостей или тканей, в частности, слюны, языка, зубов или слизистой оболочки полости рта.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор),

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.12.2023 № 26869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Тел.: +7 (800) 550-99-03,

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети Интернет: www.roszdravnadzor.gov.ru

**4.9. Передозировка**

Симптомы

Упомянутые в разделе 4.8., но в более выраженной форме: со стороны сердечно-сосудистой системы (аритмии), психической сферы (спутанность сознания, бессонница), со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и рвота), патологические непроизвольные движения.

Лечение

Необходимо контролировать жизненно важные функции.

*Симптоматическая терапия:* дыхательные аналептики, антиаритмические средства, в соответствующих случаях - нейролептики.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противопаркинсонические средства; дофаминергические средства; ДОФА и его производные.

Код АТХ: N04BA02

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Комбинированное средство для лечения болезни Паркинсона и синдрома «беспокойных ног».

*Болезнь Паркинсона*

Дофамин, являющийся нейромедиатором в головном мозге, образуется в базальных ганглиях у больных паркинсонизмом в недостаточных количествах. Леводопа или L-ДОФА (3,4-дигидрофенилаланин) является метаболическим предшественником дофамина. В отличие от дофамина, леводопа хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). После того, как леводопа проникает в центральную нервную систему (ЦНС), она превращается в дофамин с помощью декарбоксилазы ароматических L-аминокислот.

После приема внутрь леводопа быстро декарбоксилируется в дофамин как в церебральных, так и в экстрацеребральных тканях. В результате бóльшая часть введенной леводопы не достигает базальных ганглиев, а периферический дофамин часто вызывает побочные явления. Следовательно, необходимо блокирование экстрацеребрального

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.12.2023 № 26869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

декарбоксилирования леводопы, что достигается путем одновременного введения леводопы и бенсеразида – ингибитора периферической декарбоксилазы ароматических L-аминокислот.

Препарат представляет собой комбинацию этих веществ в оптимальном соотношении 4:1 и обладает такой же эффективностью, как большие дозы леводопы.

*Синдром «беспокойных ног»*

Точный механизм действия неизвестен, но дофаминергическая система играет важную роль в патогенезе синдрома «беспокойных ног».

**5.2. Фармакокинетические свойства**

Абсорбция

Всасывание леводопы и бенсеразида происходит в основном в верхних отделах тонкой кишки (66 – 74 %) и не зависит от места всасывания в данном отделе кишечника. Время достижения максимальной концентрации леводопы в плазме составляет 1 час после приема капсул или таблеток. Абсолютная биодоступность леводопы составляет 98 % (74 % – 112 %).

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

Прием пищи уменьшает скорость и степень всасывания леводопы. После приема пищи максимальная концентрация леводопы в плазме уменьшается на 30 % и достигается позже. Степень всасывания леводопы уменьшается на 15 %.

Распределение

Леводопа проникает через слизистую стенку желудка и гематоэнцефалический барьер посредством насыщаемой транспортной системы и не связывается с белками плазмы. Объем распределения составляет 57 литров. AUC для леводопы в спинномозговой жидкости составляет 12 % от таковой в плазме.

Бенсеразид в терапевтических дозах не проникает через гематоэнцефалический барьер. Он накапливается главным образом в почках, легких, тонкой кишке и печени.

Биотрансформация

Леводопа метаболизируется двумя основными (декарбоксилирование и о-метилирование) и двумя побочными (трансаминирование и окисление) путями.

Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот превращает леводопу в дофамин. Главными конечными продуктами этого пути обмена являются гомованилиновая и дигидроксифенилуксусная кислоты.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.12.2023 № 26869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

КОМТ метилирует леводопу с образованием 3-о-метилдопы. Период полувыведения этого основного метаболита из плазмы составляет 15 – 17 ч, и у пациентов, принимающих терапевтические дозы препарата, происходит его накопление.

Уменьшение периферического декарбоксилирования леводопы, при совместном назначении с бенсеразидом, приводит к более высоким плазменным концентрациям леводопы и 3-о-метилдопы и более низким плазменным 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.

Элиминация

При периферическом ингибировании декарбоксилазы ароматических L-аминокислот период полувыведения леводопы составляет 1,5 часа. Клиренс леводопы из плазмы составляет примерно 430 мл/мин.

Бенсеразид почти полностью элиминируется путем метаболизма. Метаболиты выводятся, главным образом, почками (64 %) и, в меньшей степени, через кишечник (24 %).

Лица пожилого возраста

У пациентов старческого возраста (65 – 78 лет) с болезнью Паркинсона период полувыведения и AUC леводопы увеличиваются на 25 %, что не является клинически значимым изменением и никак не отражается на режиме дозирования.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция гидрофосфат

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Кремния диоксид коллоидный

Кросповидон

Магния стеарат

Маннитол

Повидон К-30

Стеариновая кислота

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Этилцеллюлоза

Краситель железа оксид красный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.12.2023 № 26869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

**6.2. Несовместимость**

Не применимо.

**6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года.

**6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

**6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60, 90, 100 или 120 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена низкого давления с натягиваемой крышкой из полиэтилена (25 % ПЭНД + 75 % ПЭВД) с контролем первого вскрытия или в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилентерефталата с навинчиваемой крышкой из полипропилена или полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия или с защитой от детей.

По 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.12.2023 № 26869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004140)-(РГ-RU)

## 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 25 декабря 2023.

## 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Бензиэль доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно- коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.