

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МЕНКАРТ 200 mg/50 mg таблетки
MENKART 200 mg/50 mg tablets

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Състав №	20050214
Датум на издаване №	29167, 21-04-2015
Съставител №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 200 mg леводопа и 50 mg бензеразид като бензеразидов хидрохлорид.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Кръгли, плоски, светло червени, пъстри таблетки с фасетирани ръбове, с две пресичащи се делителни черти от двете страни и маркирани с В и L в две от секциите с диаметър приблизително 13 mm. Таблетката може да бъде разделена на равни четвъртини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоми на болестта на Parkinson.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката и прилагането са променливи и не могат да се дават повече от препоръчаните.

Дозата зависи от тежестта на екстрапирамидните симптоми и индивидуалната поносимост. Трябва да се избягват високите еднократни дози.

Започването на терапията и повишаването на дозата трябва да става бавно, за да се ограничи появата на нежелани реакции, като не се намалява възможността за постигане на терапевтичен отговор.

Стандартна дозировка

За дози, които не е възможно да се постигнат/ не са практични с тази концентрация на лекарствения продукт, са налични други концентрации и лекарствени форми.

Пациенти, които не са лекувани досега с леводопа

	Доза на леводопа	Доза на бензеразид
Начална доза	100 - 200 mg	25 - 50 mg
Повишаване на всеки 3 ^{ти} до 7 ^{ми} ден с	50 - 100 mg	12,5 - 25 mg
Максимална доза	800 mg	200 mg

Първоначално всеки отделен прием не трябва да превишава 50 mg/12,5 mg. Постепенно дневната доза трябва да бъде разделена на поне 4 приема.

Ако се появят нежелани реакции (вж. точка 4.8), дозата не трябва да се повишава повече или може да бъде намалена временно и отново да се титрира по-бавно. Ако се развият нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт, може да се прилагат антиеметици като домперидон.

Ефективната доза обикновено се намира в интервала от 400-800 mg леводопа/100-200 mg бензеразид дневно в отделни дози, като повечето пациенти се нуждаят от не повече от 600 mg леводопа/150 mg бензеразид дневно.

Оптимално подобрене обикновено се наблюдава в рамките на една до три седмици, но за появата на пълен терапевтичен ефект може да е необходимо известно време. Затова, преди да се обмисли повишаване на дозата над средната, се препоръчва да изминат няколко седмици. Ако все още не е настъпило задоволително подобрене, дозата може да бъде повишавана внимателно веднъж месечно. Рядко се налага приложение на дози по-високи от 800 mg леводопа/200 mg бензеразид на ден.

Терапията трябва да продължи не по-малко от шест месеца, преди да се приеме, че е неуспешна поради липса на клиничен отговор.

Пациенти, лекувани предварително с леводопа

След не по-малко от 12-часов период без лечение, самостоятелното приложение на леводопа може да бъде спряно и да се започне терапия с леводопа/бензеразид. За постигане на сходен клиничен отговор е необходимо дозата на леводопа в комбинация с бензеразид да е приблизително 20% от предшестващата доза на леводопа. Наблюдавайте пациента една седмица и след това, ако се налага повишете дозата по същия начин, както е описано по-горе.

Пациенти, лекувани предварително с други комбинации на леводопа/декарбоксилазни инхибитори

Предходната терапия трябва да бъде спряна за 12 часа. С цел да се намали вероятността от поява на симптоми на отнемане на леводопа, може да бъде от полза предшествуващото лечение да се спре през нощта, а на следващата сутрин да започне прилагането на леводопа/бензеразид. Започването на терапията и повишаването на дозата трябва да става по начина описан за пациентите, които не са получавали леводопа.

МЕНКАРТ може да се използва едновременно при пациенти, които вече са на друга антипаркинсонова терапия. Когато се прояви терапевтичният ефект на леводопа/бензеразид, трябва да се оцени дозировката на другата терапия и да се намалява постепенно, а ако е необходимо да се спре.

Специални препоръки за дозиране

При пациенти с големи вариации в отговора, може да е от полза разделянето на дневната доза на по-малки дози, приемани по-често (напр. повече от четири пъти дневно), без обаче това да променя общата дневна доза.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст титрирането на дозата трябва да става бавно.

Педиатрична популация

Опитът при деца и юноши е ограничен (вж. точка 4.4).

Употреба при чернодробно и бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.



Начин и продължителност на приложение

Този лекарствен продукт е за перорално приложение.

Когато е възможно, леводопа/бензеразид трябва да се приема 30 минути до 1 час след храна. Стомашно-чревните нежелани реакции, които се проявяват обикновено в началото на лечението, могат да се контролират чрез прием на лекарствения продукт с храна или напитка или чрез по-бавно титриране на дозата.

МЕНКАРТ обичайно трябва да се приема продължително време (субституираща терапия). Ако се понася добре, лечението не е ограничено във времето.

4.3 Противопоказания

МЕНКАРТ не трябва да се използва в следните случаи:

- Свръхчувствителност към леводопа, бензеразид или някое от помощните вещества;
- Декомпенсирана ендокринна функция (напр. феохромоцитом, хипертироидизъм, синдром на Кушинг); бъбречна (освен RLS пациенти, които са на диализа) или чернодробна функция, сърдечни нарушения (напр. тежка сърдечна аритмия и сърдечна недостатъчност);
- Психични нарушения с психотичен компонент;
- Пациенти на възраст под 25 години (скелетното развитие трябва да е завършено);
- Лечение с резерпин или не-селективни инхибитори на моноамино оксидазата (MAO) (вж. точка 4.5). Прилагането на тези MAO-инхибитори трябва да бъде преустановено поне 2 седмици преди започване на терапията с леводопа/бензеразид. Обаче, селективните MAO-B инхибитори, такива като селегилин и разагилин или селективни MAO-A инхибитори, такива като моклобемид, не са противопоказани. Комбинацията на MAO-A и MAO-B инхибитори е еквивалентна на несективните MAO-инхибитори и следователно тази комбинация не трябва да се прилага едновременно с леводопа/бензеразид (вж. точка 4.5).
- Тясноъгълна глаукома.

МЕНКАРТ не трябва да се прилага на бременни жени или на жени в детеродна възраст при липса на адекватна контрацепция (вж. точка 4.6). Ако настъпи бременност при жени приемащи леводопа/бензеразид, лекарството трябва да бъде спряно (както е препоръчано от предписващия лекар).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

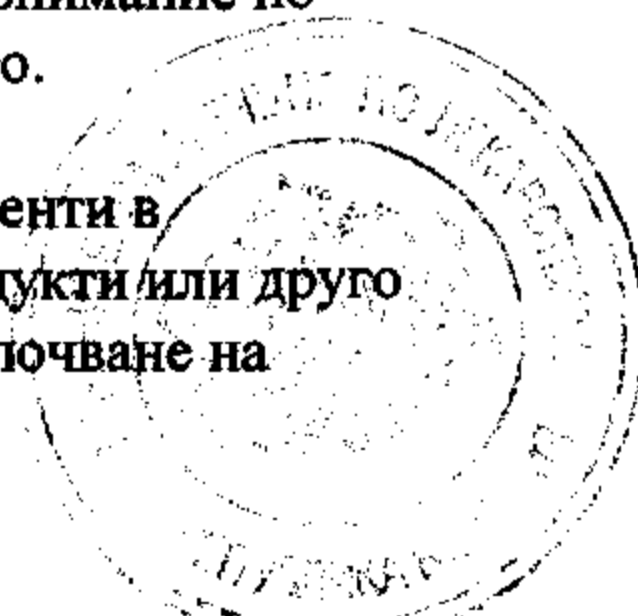
Може да се появят реакции на свръхчувствителност при чувствителни пациенти.

Употребата на леводопа/бензеразид не се препоръчва за лечение на фармакогенни екстрапирамидни реакции или хореа на Huntington.

В началния етап от лечението, чернодробната, бъбречната и хемопоетичната функции трябва да се контролират често и периодично в хода на терапията.

Внимание е необходимо, когато леводопа/бензеразид се прилага на пациенти с предшестващи коронаро-артериални нарушения, сърдечни аритмии или сърдечна недостатъчност (вж. също точка 4.3). При тези пациенти сърдечната дейност трябва да бъде мониторирана с особено внимание по време на периода на започване на лечението и редовно след това по време на лечението.

Препоръчва се непосредствен наблюдение на пациенти с рискови фактори (напр. пациенти в старческа възраст, едновременно приложение на антихипертензивни лекарствени продукти или друго лечение с ортостатичен потенциал) или с анамнеза за ортостатична хипотензия при започване на лечението или при увеличение на дозата.



Докладвано е, че леводопа/бензеразид индуцира намалението на кръвните клетки (напр. хемолитична анемия, тромбоцитопения и левкопения). В определени случаи са докладвани агранулоцитоза и панцитопения, при които връзката с леводопа/безиразид не може нито да бъде установена, нито да бъде изключена. Поради това, трябва да се извършва периодична оценка на броя на кръвните клетки по време на лечението.

Пациенти с анамнеза за язви в стомашно-чревния тракт, конвулсии или остеомалация, трябва да се наблюдават особено внимателно.

Пациенти с открито-ъгълна глаукома трябва да се лекуват с леводопа/бензеразид особено внимателно, независимо, че вътреочното налягане е добре контролирано. Редовното измерване на вътреочното налягане е препоръчително при пациенти с открито-ъгълна глаукома, тъй като леводопа теоретично има потенциал да повишава вътреочното налягане.

Лабораторни изпитвания

Трябва да се преовежда периодична оценка на чернодробната, бъбречната и сърдечно-съдовата функции и на броя на кръвните клетки.

Пациентите с диабет трябва да преминават редовни изпитвания на нивата на кръвна захар.

Депресията може да е част от клиничната картина при пациенти с болестта на Parkinson и синдром на неспокойните крака (RLS) и може също да се появи при пациенти, лекувани с леводопа/бензеразид. Всички пациенти трябва да се наблюдават внимателно за промени в психичното състояние и поява на депресия със или без суицидни мисли.

Леводопа/бензеразид може да индуцира синдром на допаминова дисрегулация при прекомерна употреба на този продукт. Малка подгрупа от пациенти с болест на Parkinson, страдащи от когнитивно и поведенческо нарушение, че тези нарушения може да бъдат директно приписани на приетите повишени количества въпреки медицинския съвет и далеч отвъд дозите, препоръчвани за лечение на техните моторни нарушения.

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно мониторираны за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и хората, които се грижат за тях трябва да са предупредени, че поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включващи патологична склонност към хазарт, повишено либидо и хиперсексуалност, компулсивно харчене или пазаруване, склонност към преяждане и принудителното хранене могат да се появят при пациенти лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични лекарства, съдържащи леводопа, включващи леводопа/бензеразид. При поява на такива симптоми се препоръчва преоценка на лечението.

Леводопа/бензеразид не трябва да спира внезапно. Внезапното спиране на продукта може да повлияе на синдрома, подобен на невролептичния малигнен синдром (хиперпирексия и мускулна ригидност, възможни психологични промени и повишена серумна креатинин фосфокиназа, допълнителни признаци в тежки случаи може да включват миоглобинурия, рабдомиолиза и остра бъбречна недостатъчност), които може да са животозастрашаващи. При появата на комбинация от такива симптоми и признаци, пациентът трябва да бъде поставен под медицинско наблюдение, ако е необходимо, да бъде хоспитализиран и да бъде назначено подходящо симптоматично лечение. Това може да включва продължаване на лечението с леводопа/бензеразид след подходяща оценка.

Леводопа е свързан със сънливост и епизоди на внезапно заспиване. Много рядко е докладвано внезапно заспиване по време на дневните дейности, в някои случаи без предупреждение или предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат информирани за това и да бъдат посъветвани да са с повишено внимание докато шофират или работят с машини по време на лечението с леводопа. Пациентите, които страдат от сънливост и/или от епизоди на внезапно

заспиване трябва да се въздържат от шофиране и работа с машини. По-нататък е възможно обмисляне на намаляване на дозата или преустановяване на лечението (вж. точка 4.7).

Ако на пациентът предстои обща анестезия, нормалният дозов режим на леводопа/бензеразид трябва да се продължи колкото е възможно по-близо до операцията, с изключение на случаите с халотан. При обща анестезия с халотан, леводопа/бензеразид трябва да се прекрати 12-48 часа преди хирургичната интервенция, тъй като може да се появят промени в кръвното налягане и/или аритмии при пациенти, получаващи леводопа/бензеразид лечение. Лечението с леводопа/бензеразид може да се продължи след операцията; дозировката трябва да се увеличи постепенно до предоперативните нива.

Всеки път когато терапията е била прекъсната за по-дълги периоди от време, дозата трябва отново постепенно да се адаптира; в много случаи обаче пациентът може бързо да достигне до неговата предшестваща терапевтична дозировка.

Ако на пациент му се наложи спешна оперативна интервенция и леводопа/бензеразид не е бил предварително спрян, трябва да се избягва анестезия с халотан.

Едновременното приложение на антипсихотици, блокиращи допаминовите рецептори, предимно D₂ рецепторни антагонисти, трябва да става предпазливо, а пациента трябва да се наблюдава внимателно за загуба на антипаркинсоновия ефект или влошаване на симптомите (вж. точка 4.5).

Малигнен меланом

Епидемиологичните проучвания са показали, че пациенти с болест на Parkinson имат по-висок риск от развитие на меланом, в сравнение с общата популация (приблизително 2-6 пъти по-висок). Не е ясно кога наблюдаваният повишен риск се дължи на болестта на Parkinson или на други фактори като леводопа, която е използвана за лечение на болест на Parkinson. Поради това, пациенти и лекари се съветват да извършват мониторинг за меланом редовно, когато се използва леводопа/бензеразид за всяка индикация. Най-добре е, да бъдат провеждани периодични кожни прегледи от съответните квалифицирани специалисти (напр. дерматолози).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Едновременното приложение на антихолинергичното вещество трихексифенидил със стандартни дозови форми на леводопа/бензеразид намалява скоростта, но не и степента на абсорбция на леводопа. Трихексифенидил, назначаван едновременно с леводопа/бензеразид HBS форми не променя фармакокинетиката на леводопа.

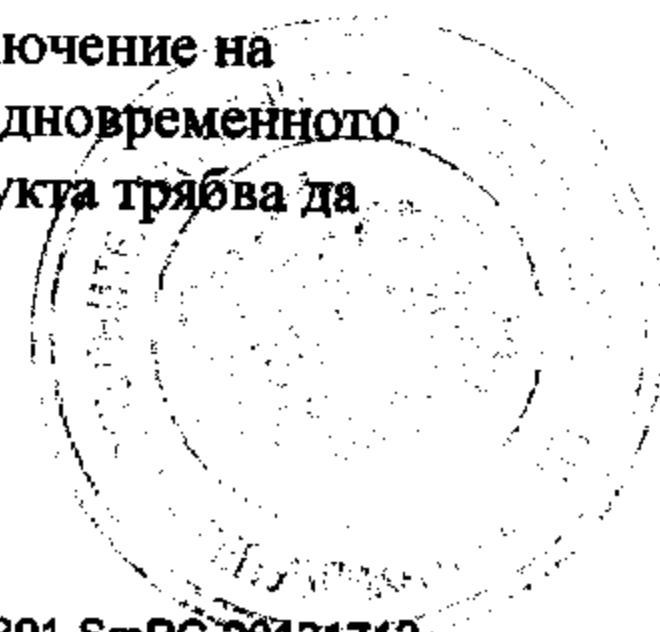
Феросулфат намалява пиковата плазмена концентрация и областта под кривата (AUC) на леводопа с 30-50%. Фармакокинетичните промени наблюдавани по време на придружаващо лечение с феросулфат изглежда достигат клинична значимост при някои, но не при всички пациенти.

Метоклопрамид повишава скоростта на абсорбция на леводопа.

Фармакодинамични взаимодействия

Вещества, действащи върху екстрапирамидната моторна система

Опиоиди, резерпин-съдържащи антихипертензивни лекарства и невролептици (с изключение на клозапин) може да подтиснат действието на леводопа/бензеразид. Не се препоръчва едновременното приложение на леводопа/бензеразид с невролептици. Ако е необходимо и двата продукта трябва да се прилагат в най-ниската дозировка.



МАО-инхибитори

Ако леводопа/бензеразид се прилага при пациенти, получаващи необратими неселективни МАО-инхибитори, трябва да има интервал най-малко от 2 седмици между прекъсването на МАО-инхибитора и началото на лечението с леводопа/бензеразид. В противен случай, нежелани ефекти като свръхчувствителни кризи е възможно да се появят (вж. точка 4.3). Селективните МАО-Б инхибитори, като селегинин и разагилин и селективните МАО-А инхибитори, като моклобемид, могат да бъдат предписвани на пациенти, получаващи леводопа/бензеразид. Препоръчителна е корекция на дозата на леводопа според индивидуалните нужди на пациента, с оглед на ефикасност и поносимост. Комбинацията от МАО-А и МАО-В инхибитори е еквивалентна на неселективна МАО-инхибиция и въпреки това, тази комбинация не трябва да се назначава едновременно с леводопа/бензеразид (вж. точка 4.3).

Антихипертензивни лекарства

Когато към лечението на пациенти, получаващи антихипертензивен лекарствен продукт бъде добавена комбинация от леводопа и декарбоксилазен инхибитор, се развива симптоматична постурална хипотония. Леводопа/бензеразид трябва да бъде въвеждан внимателно при пациенти, получаващи антихипертензивно лечение. Необходимо е, кръвното налягане да бъде наблюдавано, за да позволи потенциална дозова корекция на някои от лекарствата, когато се налага.

Симпатикомиметици

Едновременното приложение на леводопа/бензеразид със симпатикомиметици (вещества като епинефрин, норепинефрин, изопротеренол или амфетамин, които стимулират симпатиковата нервна система) може да потенцира техния ефект, поради това тези комбинации не се препоръчват. Ако едновременното приложение е необходимо, непрекъснато наблюдение сърдечно-съдовата система е много важно и дозата на симпатомиметичните вещества трябва да се намали.

Други антипаркинсонови лекарствени продукти

Комбинацията с други антипаркинсонови вещества като антихолинергични продукти, амантадин и допаминови антагонисти е допустима, въпреки че желаните и нежеланите ефекти от лечението може да са неудовлетворителни. Може да се наложи намаляване на дозата на леводопа/бензеразид или на другото вещество. Когато се започва адювантно лечение с инхибитор на катехол-О-метил трансфераза (COMT), може да се наложи намаляване на дозата на леводопа/бензеразид. Антихолинергичните лекарства не трябва да бъдат спирани внезапно при започване на лечение с леводопа/бензеразид, тъй като ефектът на леводопа не настъпва веднага.

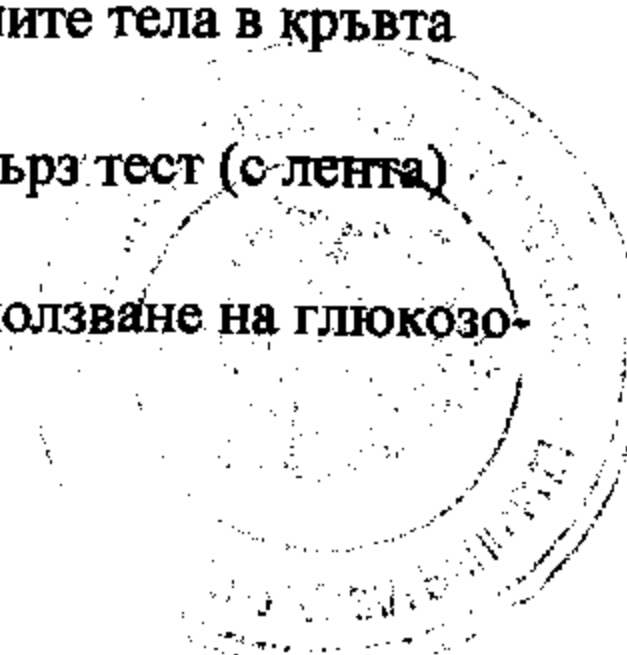
Храни с високо съдържание на протеини

Приемът на храни богати на протеини може да намали ефекта на леводопа/бензеразид.

Промени в лабораторните изследвания

МЕНКАРТ може да взаимодейства с много диагностични лабораторни изследвания:

- Определяне на катехоламини, креатинин, пикочна киселина, глюкоза, алкална фосфатаза, серумна глутамат-оксалацетат трансaminaза (SGOT, аспартат аминотрансфераза, AST), серумна глутамат-пируват трансaminaза (SGPT, аланинаминотрансфераза, ALT), лактат дехидрогеназа (LDH) и билирубин;
- С леводопа/бензеразид е било наблюдавано повишение на нивата на азотните тела в кръвта (*Blood urea nitrogen* BUN);
- Фалшиво-положителни резултати за наличие на кето тела в урината при бърз тест (с лента) (реакцията не се променя, ако урината бъде затоплена);
- Фалшиво-отрицателни резултати за наличие на глюкоза в урината при използване на глюкозо-оксидазен метод;
- Фалшиво-положителен тест на Coombs.



Важно:

Обща анестезия с халотан

Ако се изисква обща анестезия с халотан, приемът на МЕНКАРТ трябва да бъде преустановен 12-48 часа преди хирургичната операция, изискваща обща анестезия с халотан, тъй като може да се появят промени на кръвното налягане и/или аритмии.

За обща анестезия с други анестетици, вижте точка 4.4.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

МЕНКАРТ е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал при липса на адекватна контрацепция (вж. точка 4.3 и 5.3), тъй като липсва опит при хора и репродуктивната токсичност и за двете активни вещества е описана при животни. Жените в детеродна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с леводопа/бензеразид. Ако настъпи бременност, МЕНКАРТ трябва да бъде спрял чрез постепенно намаляване на дозата.

Кърмене

Леводопа потиска секрецията на пролактин, а оттам и кърменето. Тъй като не е известно дали бензеразид преминава в кърмата, майките, приемащи МЕНКАРТ лечение не трябва да кърмят своите бебета, тъй като не може да бъде изключена появата на скелетни малформации при бебетата. Ако по време на кърмене се изисква лечение с леводопа/бензеразид, кърменето трябва да се преустанови.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Пациенти, които получават изключително тежка сънливост през деня и/или епизоди на внезапно заспиване по време на лечението с леводопа/бензеразид трябва да бъдат информирани да се въздържат от шофиране или ангажиране с дейности, при които поради нарушена бдителност може да изложат на риск от сериозни наранявания и смърт (напр. работа с машини) себе си или околните, докато тези повтарящи се епизоди и сънливост не преминат (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани ефекти са докладвани като появили се при прилагането на МЕНКАРТ:

Нежеланите лекарствени реакции са групирани по честота съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).

а)

<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Редки	Преходна левкопения
С неизвестна честота	Хемолитична анемия
	Тромбоцитопения
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Много чести	Повишена пикочна киселина или BUN (азотни тела в кръвта)
С неизвестна честота	Намален апетит
<i>Психични нарушения</i>	
Много чести	Нарушения на съня
	Депресия**,***
	Анорексия

Чести	Халюцинации***
	Тревожност
С неизвестна честота	Дезориентация***
	Възбуда***
	Налудности*, ***
	Леко въодушевено настроение
	Сънливост
	Агресия
	„Демаскиране“ на психоза
	Синдром на допаминовата дисрегулация
	Конфузно състояние
	Патологично влечение към хазарта
	Свръхсексуалност
	Склонност към преяждане
	Симптом на нарушеното хранене
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Много чести	Флукутация на терапевтичния отговор*
	“Freezing”*
	“End-of-dose”*
	“On-off” феномени*
	Дискинезия (хореиформени или атетотични)*
С неизвестна честота	Сънливост, внезапно заспиване
<i>Сърдечни нарушения</i>	
Чести	Аритмия
<i>Съдови нарушения</i>	
Чести	Ортостатична хипотония*
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Много чести	Гадене*
	Повръщане
	Диария*
Много редки	Дизгуезия*
Нечести	Агуезия
С неизвестна честота	Кървене от стомашно-чревния тракт
	Промяна на цвета на слюнката
	Промяна на цвета на езика
	Промяна на цвета на зъбите
	Промяна на цвета на устната лигавица
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Много чести	Повишена алкална фосфатаза
С неизвестна честота	Повишени нива на чернодробните трансминази
	Повишени нива на гама-глутамилтрансфераза
<i>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</i>	
С неизвестна честота	Пруритус
	Обрив
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
С неизвестна честота	Синдром на неспокойните крака (RLS)
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
С неизвестна честота	Хроматурия*, повишена урея в кръвта
<i>Други</i>	
С неизвестна честота	Зачервяване
	Изпотяване

* виж подраздел б)

** виж точка 4.4

*** Тези събития може да се проявят при пациенти в старческа възраст и при пациенти с анамнеза за такива нарушения.

б) Нежеланите реакции типични за началото на терапията (загуба на апетит, гадене, повръщане, промяна на вкуса) обикновено могат да бъдат контролирани чрез прилагане на леводопа/бензеразид с храна или напитка или чрез по-бавно повишаване на дозата.

Нарушения на контрола на импулсите

Патологична склонност към хазарт, повишено либидо, свръхсексуалност, компулсивно харчене или пазаруване, склонност към преяждане или компулсивно хранене може да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични лечения, съдържащи леводопа включително МЕНКАРТ.

Нарушения на нервната система: На късен етап от лечението може да се появи дискинезия (напр. хореоформни и атетозни движения). Тя може обичайно да се елиминира или да се направи поносима чрез намаляване на дозировката. При продължително лечение, е възможна поява на флукуациите в терапевтичния отговор.

Те включват епизоди на „freezing”-замръзване, „end-of-dose”-изчерпване на дозата и “on-off” феномен- внезапни промени в състоянието. Те може обичайно да се елиминират или да се направят поносими чрез коригиране на дозировката и чрез назначаването на по-малки единични дози по-често. Опит за повторно увеличаване на дозата може да се направи впоследствие с цел засилване на терапевтичния ефект. Леводопа/бензеразид се свързва със сънливост и много рядко се асоциира с прекомерна сънливост през деня и внезапни епизоди на заспиване.

Съдови нарушения: Ортостатичните нарушения често се подобряват след намаляване на дозировката на леводопа/бензеразид.

Стомашно-чревни нарушения: Нежеланите стомашно-чревни ефекти, които може да се появят в ранните етапи от лечението; може благоприятно да бъдат контролирани чрез прием на леводопа/бензеразид с малко храна или течност или чрез бавно увеличаване на дозата.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: Синдром на неспокойните крака (RLS): развитието на усилване е най-честия нежелан ефект на допаминергичното продължително лечение (времева смяна на симптомите от вечер/нощ към ранен следобед и вечер преди приема на следващата вечерна доза).

Изследвания: урината може да промени цвета си, обичайно червеникава, при престой става тъмна.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Симптоми и признаци на предозиране са качествено подобни на нежеланите ефекти на леводопа/бензеразид в терапевтични дози, но може да са с по-голяма тежест. Предозирането може да доведе до сърдечно-съдови нежелани ефекти (напр. сърдечни аритмии), психични смущения (напр. притеснение и безсъние), стомашно-чревни ефекти (напр. гадене и поеръщане) и абнормни неконтролирани движения (вж. точка 4.8).

Лечение

Препоръчва се мониториране на жизнените признаци на пациентите и болнични поддържащи мерки, както е указано в клиничното състояние на пациента. При определени пациенти може да се изиска симптоматично лечение на сърдечно-съдовите ефекти (напр. аритмии) или ефекти на централната нервна система (напр. респираторни стимуланти, невролептици). Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Анти-паркинсонови лекарствени продукти, леводопа и декарбоксилазен инхибитор

АТС код: N04B A02

Аминокиселината леводопа се използва за заместване на допаминовия дефицит при болестта на Parkinson. Тъй като поне 95% от перорално приложената леводопа се декарбоксилира в екстрацеребралните органи (тънки черва, черен дроб, бъбреци, сърце, стомах) след прилагането на монотерапия с леводопа до централната нервна система достигат само малки количества. Екстрацеребралното натрупване на допамин и съответните адренергични вещества води до множество стомашно-чревни и сърдечно-съдови нежелани реакции при монотерапия с леводопа.

В терапевтични дози декарбоксилазният инхибитор бензеразид не преминава в мозъка в доловими количества (по-малко от 6% от плазмената концентрация). Едновременното приложение на бензеразид инхибира периферната декарбоксилация на леводопа (главно в лигавицата на тънките черва) на практика напълно. Като следствие, дозата леводопа необходима за получаване на сходен клиничен ефект може да бъде намалена с около 20% в сравнение с дозата при монотерапия. Стомашно-чревните и сърдечно-съдови ефекти на периферното натрупване на допамин също се избягват до голяма степен.

Бензеразид в комбинацията може да доведе до повишаване на концентрацията на пролактин благодарение на декарбоксилазното инхибиране.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Леводопа се абсорбира главно в проксималната част на тънките черва, независимо от участъка. Пикови плазмени концентрации се достигат приблизително 1 час след дозата при лекарствена форма с незабавно освобождаване. Пиковата плазмена концентрация и площта под кривата (AUC) за леводопа се повишават пропорционално на дозата в диапазона от 50-200 mg леводопа.

Приемът на храна намалява скоростта и степента на абсорбция на леводопа. Пиковите плазмени концентрации на леводопа намаляват с приблизително 30% и достигането им се забавя два- или трикратно след храна. Степента на абсорбция намалява с около 15% след прием на храна. Абсорбцията на леводопа се повлиява от промени във времето за евакуация на стомашното съдържимо.

Разпределение

Леводопа преминава кръвно-мозъчната бариера по механизма на наситения транспорт. Не се свързва с плазмените протеини. Обемът на разпределение е 57 l. Площта под кривата (AUC) за леводопа в церебро-спиналната течност е 12% от стойността в плазмата.

Противоположно на леводопа, бензеразид не преминава кръвно-мозъчната бариера в терапевтични дози. Най-високите концентрации на бензеразид са в бъбреците, белите дробове, тънките черва и черния дроб. Бензеразид преминава плацентарната бариера.

Биотрансформация

Леводопа се метаболизира чрез декарбоксилиране, *O*-метилиране, трансаминиране и оксидация. Основният метаболитен път за леводопа е декарбоксилиране до допамин от ароматна аминокиселинна декарбоксилаза. Нейните главни метаболити са хомованилова киселина и дихидроксифенилоцетна киселина. Метилирането на леводопа до 3-*O*-метилдопа от COMT е вторичен метаболитен път. Елиминационният полуживот на 3-*O*-метилдопа е 15 часа. Затова този метаболит кумулира при пациенти, получаващи терапевтични дози леводопа/бензеразид.

Едновременното прилагане на леводопа и бензеразид редуцира периферната декарбоксилация. Това се проявява с повишени плазмени нива на аминокиселините (леводопа, 3-*O*-метилдопа) и понижени плазмени нива на катехоламините (допамин, норадреналин) и фенилкарбонилни киселини (хомованилова киселина и дихидроксифенилоцетна киселина).

Бензеразид се хидролизира до трихидроксибензилхидразин в стената на тънкото черво и черния дроб. Този метаболит е активен инхибитор на ароматната аминокиселинна декарбоксилаза.

Елиминиране

След инхибиране на периферната декарбоксилация на леводопа, елиминационният полуживот на леводопа е около 1,5 часа. При пациенти в старческа възраст (65-78 години), елиминационният полуживот се удължава с около 25%. Клирънсът на леводопа е 430 ml/min.

Бензеразид се екскретира почти изцяло под формата на метаболити. Метаболитите се екскретират главно през бъбреците (64%) и в по-малка степен във фецеса (24%).

Бионаличност

Абсолютната бионаличност на леводопа, когато се прилага в комбинация с бензеразид за инхибиране на периферната декарбоксилаза е 98% средно (в диапазон, 74-112%).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Хронична токсичност

В проучвания за хронична токсичност при плъхове, перорално приложена леводопа/бензеразид води до дозо-зависими скелетни промени, произхождащи от незатворени епифизиални дискове. Костните промени са настъпвали само при растящи животни и са били предизвикани от бензеразид. При кучета са били наблюдавани дозо-зависимо повишаване на чернодробните ензими, мастна дегенерация на черния дроб, удължено протромбиново време и намаление на хемопоетичния костен мозък.

Генотоксичност

Проучванията *in vitro* проведени с бактерии и клетъчни култури показват, че леводопа и бензеразид притежават слаб генотоксичен потенциал. Няма индикации, че клиничната употреба би била свързана с генотоксичен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Проучванията с леводопа/бензеразид проведени при плъхове не са показали каквито и да са тератогенни ефекти. Дози токсични за майката са довели до раждането на плод с ниско тегло.

При зайци, токсични за майката дози на леводопа/бензеразид са предизвикали смърт на ембриона и повишена честота на феталните скелетни аномалии. Тези токсични ефекти са били обяснени с леводопа, въз основа на предишни резултати с леводопа или бензеразид самостоятелно, което е показало повишена честота на скелетни аномалии и сърдечно-съдови малформации при зайци получавали високи (токсични за майката) дози леводопа.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Микрокристална целулоза
Прежелатинизирано нишесте
Калциев хидроген фосфат, безводен
Повидон К-25
Кросповидон
Силициев диоксид, безводен
Железен оксид, червен (E172)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Бяла, матова, полиетиленова бутилка с TE/SF капачка на винт със силикагел като десикант, съдържаща 20, 30, 50, 60, 100, 200 (2 бутилки x 100) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. "Н.В. Гогол" № 15, ет. 1
София 1124
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-22993
Регистрационен №: 20090214

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 май 2009
Дата на последно подновяване: 31 юли 2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

