

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xevoben XR, 100 mg + 25 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 100 mg lewodopy oraz 25 mg benserazydu (w postaci chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda

Twarde, nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe w rozmiarze „1” z ciemnozielonym wieczkiem i bładoniebieskim korpusem, wypełnione białym do białawego drobnym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie choroby Parkinsona u pacjentów otrzymujących wcześniej lewodopę w połączeniu z inhibitorem dekarboksylazy.

Leczenie zespołu niespokojnych nóg (ang. RLS, restless legs syndrome) o nieznanym przyczynie oraz leczenie zespołu niespokojnych nóg wynikające z niewydolności nerek wymagającej dializy u pacjentów otrzymujących wcześniej lewodopę w połączeniu z benserazydem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

Choroba Parkinsona

Brak wystarczającego doświadczenia klinicznego w stosowaniu połączenia lewodopy z benserazydem, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów nieleczonych wcześniej lewodopą lub w połączeniu z innymi produktami leczniczymi przeciw parkinsonizmowi, lub w długotrwałej terapii.

Uwaga:

Produkt leczniczy Xevoben XR nie jest odpowiedni do leczenia indukowanych lekami objawów motorycznych ze strony układu pozapiramidowego oraz do leczenia choroby Huntingtona.

Zespół niespokojnych nóg

Brak wystarczającego doświadczenia klinicznego w stosowaniu połączenia lewodopy z benserazydem u pacjentów nieleczonych wcześniej lewodopą w połączeniu z benserazydem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

Uwaga:

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Xevoben XR lekarz upewni się, że objawy zespołu niespokojnych nóg nie są wywołane niedoborem żelaza. Jeśli zaistnieje taka sytuacja, należy rozpocząć leczenie polegające na suplementacji żelaza.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Choroba Parkinsona

Aby uniknąć występowania wahań odpowiedzi na leczenie, można zastąpić lewodopę z benserazydem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu podaniem produktu leczniczego Xevoben XR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu.

Standardowe dawkowanie

Dawka produktu leczniczego Xevoben XR zależy od stopnia ciężkości choroby Parkinsona, najbardziej optymalną dawkę ustala się poprzez stopniowe zwiększanie dawki dobowej.

Zmiana lewodopy z benserazydem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu na produkt leczniczy Xevoben XR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu powinna się odbywać z dnia na dzień. Jako początkową dawkę dobową, zaleca się utrzymanie poprzedniej porannej dawki w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, następnie należy przyjąć produkt leczniczy Xevoben XR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu. Dalszy schemat dawkowania należy ustalić poprzez stopniowe zwiększanie dawki. Jeśli konieczne, po 2–3 dniach należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego Xevoben XR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu o około 50% w porównaniu do lewodopy z benserazydem w standardowej postaci, dlatego że produkt leczniczy Xevoben XR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu ma mniejszą biodostępność. Kliniczny efekt działania produktu leczniczego Xevoben XR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu można osiągnąć szybciej, podając produkt leczniczy Xevoben XR jednocześnie z lewodopą z benserazydem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. To połączenie okazało się szczególnie użyteczne w przypadku podania pierwszej porannej dawki lewodopy.

W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu produktu leczniczego Xevoben XR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu zaleca się powrót do poprzedniego leczenia lewodopą z benserazydem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

Podczas stosowania produktu leczniczego Xevoben XR mogą wystąpić dyskinezy, które można zredukować poprzez wydłużenie czasu pomiędzy poszczególnymi dawkami. Jednakże, pojedyncze dawki produktu leczniczego Xevoben XR nie powinny być zmniejszone.

Jeśli przedłużone działanie jest oczekiwane do wystąpienia w nocy, należy przyjąć dodatkowo, w stosunku do niezmienionej dawki dobowej, 1-2 kapsułki produktu leczniczego Xevoben XR przed pójściem spać.

Specjalne zalecenia dotyczące dawkowania

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby: u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 mL/min) dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku: dawka powinna być zwiększana powoli i stopniowo.

Produkt leczniczy Xevoben XR może być stosowany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przeciw parkinsonizmowi. Gdy tylko leczenie produktem leczniczym Xevoben XR przyniesie efekt terapeutyczny, dawka innego leku powinna zostać zweryfikowana, stopniowo zmniejszona, i jeśli to konieczne, odstawiona.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Xevoben XR jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci, młodzieży i pacjentów poniżej 25 lat (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde należy połknąć w całości, nie wolno ich żuć. Produkt leczniczy Xevoben XR jest zwykle stosowany przez długi czas (terapia zastępcza). Leczenie nie powinno być ograniczone czasowo, jeśli jest dobrze tolerowane przez pacjenta.

Zespół niespokojnych nóg (ang. RLS, restless legs syndrome)

Standardowe dawkowanie

Dawka produktu leczniczego Xevoben XR zależy od stopnia ciężkości zespołu niespokojnych nóg, najbardziej optymalną dawkę ustala się poprzez stopniowe zwiększanie dawki dobowej (patrz punkt 4.4).

Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 200-300 mg lewodopy + 50-75 mg benserazydu (co odpowiada 2 – 3 kapsułkom).

RLS z trudnościami z zasypianiem

Leczenie rozpoczyna się przyjmowaniem 100 mg lewodopy + 25 mg benserazydu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu na dobę. Jeśli objawy nie ustępują, zaleca się zwiększenie dawki do 200 mg lewodopy + 50 mg benserazydu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

RLS z trudnościami z zasypianiem i z zaburzeniami snu w ciągu nocy

U pacjentów z RLS lub z zaburzeniami snu w ciągu nocy, u których występują trudności z zasypianiem, należy stosować połączenie produktu leczniczego Xevoben XR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu oraz postaci o natychmiastowym uwalnianiu, godzinę przed pójściem spać. Jeżeli nie doprowadzi to do wystarczającego złagodzenia dolegliwości w drugiej części nocy, można zwiększyć dawkę produktu leczniczego Xevoben XR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu do 2 kapsułek.

Specjalne zalecenia dotyczące dawkowania

Nasilenie objawów: nie należy przekraczać zalecanej maksymalnej dawki dobowej leku Xevoben XR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu aby uniknąć nasilenia objawów (występowanie objawów RLS wcześniej w ciągu dnia, nasilenie objawów oraz zajęcie innych części ciała). Jeśli wystąpi nasilenie objawów, ważne jest, aby nie przekraczać maksymalnej dawki dobowej. Jeśli wystąpi nasilenie lub efekt z odbicia, należy rozważyć leczenie uzupełniające ze zredukowaniem dawki lewodopy lub stopniowe odstawienie lewodopy i zastąpienie jej innym produktem leczniczym.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby: u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 mL/min) dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Xevoben XR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci, młodzieży i pacjentów poniżej 25 lat (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania i czas trwania leczenia

Podanie doustne.

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować 1 godzinę przed pójściem spać, najlepiej popijając je napojem lub przyjmując z niewielkim posiłkiem ubogim w białko (np. np. ciastka, sucharki lub podobne)

Produkt leczniczy Xevoben XR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde należy połknąć w całości, nie wolno go żuć.

Produkt leczniczy Xevoben XR jest zwykle stosowany przez długi czas, podczas którego lekarz będzie sprawdzał w regularnych odstępach czasu konieczność dalszego przyjmowania produktu leczniczego w celu leczenia RLS.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u pacjentów w wieku poniżej 25 lat (rozwój układu kostnego musi być zakończony),
- ciężkie zaburzenia endokrynologiczne tj. nadczynność tarczycy, zespół Cushinga lub guz chromochłonny nadnerczy,
- ciężkie zaburzenia metaboliczne, wątroby, nerek lub szpiku kostnego,
- ciężka choroba nerek, nieleczona dializami (*dotyczy pacjentów z zespołem niespokojnych nóg*);
- ciężka choroba serca, taka jak ciężka tachykardia, ciężkie zaburzenia rytmu serca lub niewydolność serca,
- zaburzenia umysłowe (psychozy), które mają lub nie mają fizycznego pochodzenia,
- jednoczesne podawanie rezerpiny lub nioselektywnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) z powodu ryzyka wystąpienia przełomu nadciśnieniowego. Podawanie inhibitorów MAO należy zakończyć przynajmniej dwa tygodnie wcześniej przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Xevoben XR. Jednakże, jednoczesne podawanie z selektywnymi inhibitorami MAO-B, tj. selegilina lub rasagilina, lub z selektywnymi inhibitorami MAO-A, tj. moklobemid nie jest przeciwwskazane. Łączne podawanie selektywnego inhibitora MAO-A i selektywnego inhibitora MAO-B odpowiada nioselektywnemu hamowaniu MAO i dlatego nie należy stosować tego połączenia równocześnie z produktem leczniczym Xevoben XR (patrz punkt 4.5),
- jaskra z zamkniętym kątem przesączania.

Produktu leczniczego Xevoben XR nie wolno stosować u kobiet w okresie ciąży lub kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.6). Jeśli mimo to pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia produktem leczniczym Xevoben XR, lekarz zaleci, jak przerwać leczenie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U osób predysponowanych mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości.

Zgłaszano zmiany w liczbie krwinek (np. anemię hemolityczną, leukopenię i trombocytopenię) (patrz punkt 4.8). W kilku przypadkach zgłaszano agranulocytozę i pancytopenię, w których związek z przyjmowaniem produktu leczniczego zawierającego lewodopę i benserazyd nie mógł być ani ustalony, ani wykluczony. Dlatego też, należy często kontrolować morfologię krwi podczas rozpoczynania leczenia, a następnie regularnie przez cały czas trwania terapii.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których w przeszłości wystąpił zawał mięśnia sercowego, z wcześniej istniejącymi zaburzeniami tętnic wieńcowych, zaburzeniami rytmu serca lub niewydolnością serca. W tej grupie pacjentów należy często monitorować czynność serca w trakcie rozpoczynania leczenia, a następnie regularnie przez cały czas trwania terapii.

Należy szczególnie uważnie kontrolować pacjentów, u których w przeszłości występowały wrzody żołądkowo-jelitowe lub demineralizacja kości.

Należy regularnie mierzyć ciśnienie śródgałkowe u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania, gdyż lewodopa teoretycznie może je podwyższać.

U pacjentów z grupy ryzyka (np. pacjenci w podeszłym wieku, przyjmujący jednocześnie leki przeciwnadciśnieniowe i inne leki mogące wywołać niedociśnienie ortostatyczne) może niezbyt często wystąpić niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.8). Ci pacjenci, jak również pacjenci, u których zdiagnozowano niedociśnienie ortostatyczne, powinni być uważnie monitorowani, zwłaszcza na

początku leczenia lub podczas zwiększania dawki. Jednakże, niedociśnienie ortostatyczne może być zwykle kontrolowane poprzez zmniejszenie dawki produktu leczniczego Xevoben XR.

Szczególnie na początku leczenia mogą wystąpić zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak nudności, wymioty lub biegunka (patrz punkt 4.8). Można je w znacznym stopniu ograniczyć poprzez przyjmowanie produktu leczniczego Xevoben XR jednocześnie z niewielkim posiłkiem ubogim w białko (np. ciastka, sucharki lub podobne), popijanie leku płynem lub poprzez powolne zwiększanie dawki.

Podczas leczenia produktem leczniczym Xevoben XR może wystąpić depresja (patrz punkt 4.8). Jednakże, może być też elementem obrazu klinicznego pacjentów z chorobą Parkinsona. Dlatego wszystkich pacjentów należy dokładnie monitorować czy nie występują u nich zmiany psychologiczne oraz depresja z myślami samobójczymi lub bez nich.

Zespół dysregulacji dopaminowej (ang. DDS, Dopamine Dysregulation Syndrome): u niewielkiej liczby pacjentów występują zaburzenia poznawcze i zaburzenia zachowania, które mogą być bezpośrednio związane z przyjmowaniem większej niż zalecana przez lekarza, dawki produktu leczniczego.

Nie wolno nagle odstawiać produktu leczniczego Xevoben XR. Po długotrwałym leczeniu produktem leczniczym zawierającym lewodopę, nagłe odstawienie może prowadzić do wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego z następującymi objawami: wysoka gorączka, sztywność mięśni, możliwe zmiany psychiczne oraz zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić: mioglobinuria, rabdomioliza, ostra niewydolność nerek oraz ostry zespół akinezyjny, które mogą zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia takich objawów pacjent powinien znaleźć się pod obserwacją lekarza, w razie konieczności w szpitalu, i szybko otrzymać odpowiednie leczenie objawowe, które po odpowiedniej ocenie przez lekarza, może obejmować wznowienie podawania lewodopy z benserazydem. Dlatego przerwa w stosowaniu lewodopy ze wskazań terapeutycznych może być przeprowadzona jedynie w szpitalu.

Dyskineza (np. ruchy pływawcze i atetotyczne, patrz punkt 4.8) występująca w późniejszych etapach leczenia, może być zwykle kontrolowana poprzez zmniejszenie dawki.

W przypadku dłuższego okresu leczenia mogą występować wahania odpowiedzi na leczenie (objawy zamrożenia, dystonie końca dawki i zespół przełączenia „on-off”, patrz punkt 4.8). Zaburzenia te można zazwyczaj wyeliminować lub ograniczyć poprzez odpowiednie dobranie dawki produktu leczniczego lub przez podawanie mniejszych pojedynczych dawek w krótszych odstępach czasu. Można następnie podjąć próbę stopniowego zwiększenia dawki w celu uzyskania silniejszego efektu terapeutycznego (patrz punkt 4.2).

Jeśli pacjent wymaga znieczulenia ogólnego, należy kontynuować podawanie lewodopy z benserazydem przez jak najdłuższy czas do operacji, z wyjątkiem znieczulenia przy użyciu halotanu. W znieczuleniu ogólnym z użyciem halotanu, należy odstawić lewodopę z benserazydem na 12-48 godzin przed zabiegiem ze względu na możliwość wystąpienia wahań ciśnienia krwi i (lub) zaburzeń rytmu serca. Po zabiegu leczenie można wznowić; dawka powinna być zwiększana stopniowo, do dawki stosowanej przed operacją.

Podczas stosowania lewodopy może wystąpić senność i w rzadkich przypadkach nagłe napady snu. Bardzo rzadko donoszono o przypadkach napadów snu mogących pojawiać się również podczas wykonywania codziennych czynności, w niektórych przypadkach bez wcześniejszych sygnałów ostrzegawczych, jak również bez świadomości wystąpienia napadu snu. Pacjentów należy poinformować o takim ryzyku oraz zalecić zachowanie ostrożności w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn w trakcie leczenia lewodopą. Pacjenci, u których wystąpiła już przedtem senność i (lub) napady snu nie mogą prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. W przypadku wystąpienia senności lub napadów snu należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia (patrz punkt 4.7).

Zaburzenia kontroli impulsów

Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem leczniczym Xevoben XR, mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, w tym: uzależnienie od gier hazardowych, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsywne lub napadowe objadanie się. W takich przypadkach zaleca się przeanalizowanie stosowanego leczenia.

Badania laboratoryjne

W trakcie leczenia zaleca się okresowe kontrolowanie czynności wątroby, nerek i układu krążenia oraz badanie morfologii krwi (patrz punkt 4.8). U pacjentów z cukrzycą należy często badać stężenie glukozy we krwi i odpowiednio dostosowywać dawki leków przeciwcukrzycowych.

Czerniak

Badania epidemiologiczne wykazały, że u pacjentów z chorobą Parkinsona jest większe ryzyko wystąpienia czerniaka w porównaniu do ogólnej populacji (około 2-6 razy wyższe). Nie jest jasne czy obserwowane zwiększone ryzyko wynika z choroby Parkinsona, czy z innych czynników, takich jak stosowanie lewodopy w leczeniu choroby Parkinsona. Dlatego też pacjenci i ich opiekunowie powinni być poinformowani o konieczności regularnego badania czy nie występuje czerniak podczas stosowania lewodopy z benserazydem w jakimkolwiek wskazaniu. Wskazane jest okresowe badanie skóry przez odpowiedniego specjalistę (np. dermatologa).

Dodatkowe ostrzeżenie i środki ostrożności dla pacjentów z zespołem niespokojnych nóg

U pacjentów z ciężkimi objawami zespołu niespokojnych nóg oraz gdy wymagana jest większa dawka lewodopy z benserazydem, wystąpienie nasilenia objawów może ograniczyć długotrwałe stosowanie lewodopy z benserazydem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

W przypadku jednoczesnego stosowania lewodopy z benserazydem w standardowej postaci farmaceutycznej z działającym przeciwcholinergicznie triheksyfenidylem zmniejsza się szybkość, ale nie stopień absorpcji lewodopy. Jednoczesne podawanie triheksyfenidylu i lewodopy z benserazydem w postaci o przedłużonym uwalnianiu nie ma jednak wpływu na farmakokinetykę lewodopy.

Jednoczesne podawanie środków zobojętniających sok żołądkowy razem z lewodopą i benserazydem w postaci o przedłużonym uwalnianiu zmniejsza wchłanianie lewodopy o 32%.

Siarczan żelaza zmniejsza wartość maksymalnego stężenia w osoczu i wartość AUC lewodopy o 30-50%. Zmiany farmakokinetyki obserwowane w przypadku jednoczesnego stosowania siarczanu żelaza wydają się w niektórych, lecz nie u wszystkich pacjentów, istotne klinicznie.

Metoklopramid zwiększa szybkość wchłaniania lewodopy.

Domperidon może zwiększać biodostępność lewodopy w wyniku zwiększonego wchłaniania lewodopy w jelicie. Może wystąpić zwiększone ryzyko arytmii z powodu jednoczesnego stosowania lewodopy i domperidonu.

Interakcje farmakodynamiczne

Substancje wpływające na układ pozapiramidowy

Opioidy, leki przeciwnadciśnieniowe zawierające rezerpinę oraz leki neuroleptyczne hamują działanie lewodopy z benserazydem.

Leki przeciwpsychotyczne

Jednoczesne podawanie leków przeciwpsychotycznych z lekami o właściwościach blokujących receptor dla dopaminy, szczególnie antagonistami receptora D2, może hamować działanie lewodopy z benserazydem. Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego podawania tych leków i uważnie obserwować pacjenta, czy nie zmniejsza się działanie leków przeciw parkinsonizmowi i nie nasilają się objawy choroby Parkinsona.

Inhibitory MAO

Lewodopy z benserazydem nie wolno jednocześnie podawać z nieodwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO). Dopuszcza się jednoczesne stosowanie z selektywnymi inhibitorami MAO-B (np. selegilina, w dawce dobowej do 10 mg lub rasagilina) lub z selektywnymi inhibitorami MAO-A (np. moklobemid). W określonych przypadkach, selegilina może zwiększyć działanie lewodopy przeciw parkinsonizmowi bez wywoływania niebezpiecznych dla pacjenta interakcji.

Jednoczesne podawanie selektywnego inhibitora MAO-A i selektywnego inhibitora MAO-B odpowiada nieselektywnemu hamowaniu MAO i dlatego nie należy ich stosować jednocześnie z lewodopą z benserazydem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie nieodwracalnego, nieselektywnego inhibitora MAO (np. tranilcypromina) może prowadzić do wystąpienia przełomu nadciśnieniowego, prawdopodobnie do 2 tygodni po zakończeniu przyjmowania inhibitora MAO. Dlatego między zaprzestaniem stosowania inhibitora MAO a podaniem lewodopy z benserazydem powinna nastąpić 2-tygodniowa przerwa.

Leki sympatykomimetyczne

Jednoczesne przyjmowanie lewodopy z benserazydem oraz leków sympatykomimetycznych, jak np. epinefryna, norepinefryna, izoproterenol lub amfetamina nie jest zalecane, ponieważ lewodopa może nasilać ich działanie. Jeżeli jednoczesne podawanie lewodopy z benserazydem i leków sympatykomimetycznych jest konieczne, należy monitorować czynności układu krążenia i ewentualnie zmniejszyć dawkę leków sympatykomimetycznych.

Inne leki przeciw parkinsonizmowi

Podobnie jak w przypadku stosowania standardowych postaci, można przyjąć, że jednoczesne stosowanie lewodopy z benserazydem z innymi znanymi lekami przeciw parkinsonizmowi (np. agonistami dopaminy, amantadyną, z lekami przeciwcholinergicznymi, selegiliną, bromokryptyną) jest dozwolone, chociaż zarówno działanie lecznicze, jak i działania niepożądane mogą ulec nasileniu. Może być konieczne zmniejszenie dawek lewodopy z benserazydem lub innych produktów leczniczych. W przypadku jednoczesnego stosowania leczenia uzupełniającego inhibitorem COMT (katecholo-O-metylotransferaza) może być konieczne zmniejszenie dawek lewodopy z benserazydem. Nie przeprowadzono żadnych dodatkowych badań klinicznych z zastosowaniem lewodopy z benserazydem aby ocenić interakcje z innymi lekami przeciw parkinsonizmowi. Konieczne może być zmniejszenie dawki produktu leczniczego Xevoben XR, lub innych produktów leczniczych. Należy zwrócić uwagę, aby na początku leczenia lewodopą z benserazydem nie odstawiać nagle leków przeciwcholinergicznymi, ponieważ działanie lewodopy występuje dopiero po pewnym czasie.

Leki przeciwnadciśnieniowe

Objawowe niedociśnienie ortostatyczne może pojawić się podczas jednoczesnego stosowania lewodopy i inhibitora dekarboksylazy u pacjentów przyjmujących uprzednio leki przeciwnadciśnieniowe. Możliwe jest nasilenie działania leków przeciwnadciśnieniowych, dlatego należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi oraz dostosować dawkę leków, jeśli to konieczne.

Posiłki bogate w białko

Jednoczesne spożywanie posiłków bogatych w białko może osłabiać działanie produktu leczniczego Xevoben XR. Lewodopa należy do grupy dużych obojętnych aminokwasów (LNAA, ang. large neutral amino acid) i konkuruje z kwasami LNAA pochodzącymi z białek obecnych w diecie o transport przez błonę śluzową żołądka i przez barierę krew-mózg.

Zmiany w diagnostycznych testach laboratoryjnych

Mogą wystąpić zmiany w następujących testach laboratoryjnych:

- lewodopa może mieć wpływ na wyniki badań laboratoryjnych dotyczących katecholamin, kreatyniny, kwasu moczowego oraz glukozy (w glukozurii);
- mogą występować fałszywie dodatnie wyniki obecności związków ketonowych wykonywanych za pomocą testów paskowych (reakcja ta nie ulega zmianie, gdy próbka moczu zostanie zagotowana);
- mogą występować fałszywie ujemne wyniki obecności glukozy w moczu określanej za pomocą oksydazy glukozowej;
- mogą występować fałszywie dodatnie wyniki odczynu Coombsa.

Uwaga

Znieczulenie ogólne za pomocą halotanu

W przypadku znieczulenia ogólnego gdy niezbędne jest użycie halotanu, należy odstawić lewodopę z benserazydem na 12-48 godzin przed zabiegiem, ze względu na ryzyko wystąpienia wahanía ciśnienia krwi i (lub) arytmii.

W przypadku znieczulenia ogólnego innymi produktami leczniczymi, patrz punkt 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie testu ciążowego, aby wykluczyć ciążę.

Nie należy stosować produktu leczniczego Xevoben XR w okresie ciąży (patrz punkt 4.3) gdyż brak jest dostępnych badań wśród kobiet w okresie ciąży, a badania na zwierzętach wykazały, że obie substancje czynne mają szkodliwy wpływ na nienarodzone potomstwo (patrz punkt 5.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Xevoben XR. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę, należy odstawić produkt leczniczy Xevoben XR poprzez stopniowe zmniejszanie dawki.

Karmienie piersią

Lewodopa hamuje wydzielania prolaktyny i w konsekwencji, laktację. W związku z tym, że nie wiadomo, czy benserazyd przenika do mleka ludzkiego, a po podaniu benserazydu obserwowano zmiany zwyrodnieniowe szkieletu u rosnących zwierząt, kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia produktem Xevoben XR. Jeśli wymagane jest leczenie produktem leczniczym Xevoben XR w okresie laktacji, należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Xevoben XR może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjenci, którzy podczas leczenia lewodopą z benserazydem doświadczają nadmiernej senności lub nagłych napadów snu muszą zostać poinformowani o konieczności zrezygnowania z prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, aby uniknąć ryzyka poważnego urazu dla pacjenta lub innych osób, do momentu ustąpienia nadmiernej senności lub nagłych napadów snu (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania lewodopy z benserazydem, mogą wystąpić poniższe działania niepożądane, których częstość jest nieznana, tj. nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Zespół niespokojnych nóg

W 2 krzyżowych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, poniższe działania niepożądane wystąpiły częściej u ponad 1/100 pacjentów po przyjęciu lewodopy z benserazydem w leczeniu zespołu niespokojnych nóg niż po przyjęciu placebo: ból głowy, zawroty głowy, zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (suchość w jamie ustnej, nudności, biegunka) i zmiany w zapisie EKG (zaburzenia rytmu serca).

Ocena działań niepożądanych powinna opierać się o następujące częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

| | |
|---|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |
| częstość nieznana | infekcje z gorączką, zapalenie oskrzeli, zapalenie błony śluzowej nosa |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| częstość nieznana | niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, leukopenia |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| częstość nieznana | zmniejszony apetyt |
| Zaburzenia psychiczne | |
| częstość nieznana | zespół dysregulacji dopaminowej (DDS), stan splątania, depresja, pobudzenie*, lęk*, omamy*, urojenia*, czasowa dezorientacja*, patologiczna skłonność do hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kompulsywne zakupy, napadowe objadanie się, kompulsywne jedzenie <i>Dodatkowe działania niepożądane występujące u pacjentów z chorobą Parkinsona</i> zaburzenia snu* <i>Dodatkowe działania niepożądane występujące u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg</i> zaburzenia snu niezwiązane z zespołem niespokojnych nóg* |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| częstość nieznana | brak odczuwania smaku, zaburzenia smaku, dyskinezja (ruchy pływawicze i atetotyczne), wahania odpowiedzi terapeutycznej (zamrożenie, pogorszenie końca dawki, zespół przełączenia „on-off”) nadmierna senność w ciągu dnia, nagły napad snu, zawroty głowy, ból głowy, suchość w jamie ustnej <i>Dodatkowe działania niepożądane występujące u pacjentów z chorobą Parkinsona</i> zespół niespokojnych nóg |
| Zaburzenia serca | |
| częstość nieznana | arytmia |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| częstość nieznana | niedociśnienie ortostatyczne |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| częstość nieznana | nudności, wymioty, biegunka, zmiana zabarwienia śliny, języka, zębów lub błony śluzowej jamy ustnej |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| częstość nieznana | zwiększenie aktywności transaminaz, fosfatazy alkalicznej lub gamma-glutamylotransferazy |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| częstość nieznana | skórne reakcje alergiczne (np. świąd, wysypka) |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| częstość nieznana | zwiększenie stężenia mocznika we krwi, chromaturia |

*Te działania mogą pojawiać się szczególnie u pacjentów podeszłym wieku i u pacjentów z takimi objawami w wywiadzie.

Zaburzenia kontroli impulsów

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi zawierającymi lewodopę może wystąpić patologiczna skłonność do hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kompulsywne zakupy, napadowe objadanie się, kompulsywne jedzenie (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

W późniejszym okresie leczenia mogą występować dyskinezy (np. ruchy płasawicze i atetotyczne), (patrz punkt 4.4). Można je zazwyczaj wyeliminować lub ograniczyć poprzez zmniejszanie dawki produktu leczniczego.

W przypadku dłuższego okresu leczenia mogą także występować wahania odpowiedzi na leczenie (objawy *zamrożenia*, dystonie *końca dawki* i zespół przełączenia „*on-off*”) (patrz punkt 4.4). Powyższe objawy można zazwyczaj wyeliminować lub ograniczyć poprzez odpowiednie dobranie dawki produktu leczniczego lub przez podawanie mniejszych pojedynczych dawek w krótszych odstępach czasu. Można następnie podjąć próbę zwiększenia dawki w celu uzyskania silniejszego efektu terapeutycznego.

Przyjmowanie lewodopy z benserazydem jest związane z występowaniem zmęczenia, w bardzo rzadkich przypadkach z występowaniem epizodów nadmiernej senności w ciągu dnia oraz nagłych napadów snu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe

Niedociśnienie ortostatyczne można na ogół zmniejszyć przez zmniejszenie dawki.

Zaburzenia żołądka i jelit

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego występują głównie we wczesnym okresie leczenia i można je w znacznym stopniu ograniczyć poprzez przyjmowanie lewodopy z benserazydem jednocześnie z niewielkim posiłkiem ubogim w białko (np. ciastka, sucharki lub podobne), popijanie leku płynem lub poprzez powolne zwiększanie dawki.

Badania diagnostyczne

Może wystąpić zmiana zabarwienia moczu (zwykle mocz przyjmuje odcień czerwony, a po odstaniu ciemnieje). Zmiana koloru lub zabarwienia może dotyczyć też innych płynów ustrojowych i tkanek, w tym śliny, języka, zębów i błony śluzowej jamy ustnej.

Dodatkowe działania niepożądane występujące u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg

Zjawisko nasilenia objawów (czasowe przesunięcie objawów z występujących wieczorem/w nocy na objawy pojawiające się wczesnym popołudniem i wieczorem, przed przyjęciem kolejnej wieczornej dawki) jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym z długotrwałym leczeniem dopaminergicznym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania są stosunkowo podobne do działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas stosowania lewodopy z benserazydem w dawkach terapeutycznych, choć mogą być bardziej nasilone. Przedawkowanie może prowadzić do wystąpienia sercowo-naczyniowych działań niepożądanych (np. zaburzenia rytmu serca), zaburzeń psychicznych (np. splątanie i bezsenność), objawów żołądkowo-jelitowych (np. nudności i wymioty) i patologicznych ruchów mimowolnych (patrz punkt 4.8).

Jeżeli pacjent przedawkował lewodopę z benserazydem w postaci o przedłużonym uwalnianiu, wystąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych może zostać opóźnione z uwagi na późniejsze wchłanianie substancji czynnych z żołądka.

Leczenie

Wskazane jest monitorowanie podstawowych czynności życiowych pacjenta oraz innych parametrów zgodnie ze stanem klinicznym. W szczególności, pacjenci mogą wymagać leczenia objawowego zaburzeń sercowo-naczyniowych (np. podania leków przeciwarrytmicznych) lub zaburzeń czynności ośrodkowego układu nerwowego (np. podania leków pobudzających układ oddechowy, leków neuroleptycznych).

Ponadto, w przypadku postaci o przedłużonym uwalnianiu należy zapobiegać dalszemu wchłanianiu produktu leczniczego, stosując odpowiednie metody.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, leki dopaminergiczne; kod ATC: N04 BA02

Mechanizm działania

Lewodopa, jest aminokwasem, który w połączeniu z inhibitorem dekarboksylazy – benserazydem, działają jako substytut w przypadku niedoboru dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym.

Farmakologia kliniczna (zespół niespokojnych nóg)

Układ dopaminergiczny prawdopodobnie bierze udział w patogenezie zespołu niespokojnych nóg. Z tego powodu, możliwe było również wykazanie skuteczności lewodopy u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Biorąc pod uwagę, że przynajmniej 95% doustnie podanej lewodopy ulega dekarboksylacji w narządach pozamózgowych (jelita, wątroba, nerki, serce, żołądek), jedynie niewielka ilość substancji dociera do centralnego układu nerwowego po podaniu lewodopy w monoterapii. Pozamózgowe gromadzenie się dopaminy i odpowiednich substancji adrenergicznych prowadzi do wystąpienia wielu działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego podczas podawania lewodopy w monoterapii.

W dawkach terapeutycznych, inhibitor dekarboksylazy – benserazyd nie przenika do mózgu w wystarczającej ilości (mniej niż 6% stężenia w osoczu). Jednoczesne podawanie benserazydu prawie całkowicie hamuje obwodową dekarboksylację lewodopy, zwłaszcza w błonie śluzowej jelit. W konsekwencji, dawka lewodopy konieczna do osiągnięcia podobnego efektu klinicznego jak podczas podania jej w monoterapii, może zostać zmniejszona o około 20%. Pozwala to również w znaczącym stopniu uniknąć działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego.

Benserazyd, hamując dekarboksylazę, może powodować zwiększenie stężenia prolaktyny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne lewodopy z benserazydem w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu różnią się od właściwości kapsułek i tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Wchłanianie

Substancje czynne produktu leczniczego Xevoben XR są powoli uwalniane w ciągu 4-5 godzin i dlatego istotne stężenie w osoczu jest utrzymywane przez 6-8 godzin od podania. Maksymalne stężenie w osoczu, które jest 20-30% mniejsze niż w przypadku postaci standardowych, uzyskuje się po około 3 godzinach od przyjęcia produktu leczniczego. Maksymalne stężenie lewodopy w osoczu nie zależy od spożywanego pokarmu, ale występuje później (około 5 godzin), po przyjęciu produktu leczniczego Xevoben XR po posiłku. Okres półtrwania lewodopy wynosi około 1 godziny. Krzywa zależności stężenia w osoczu od czasu wykazuje dłuższy okres półtrwania niż w przypadku postaci o natychmiastowym uwalnianiu, co świadczy o wyraźnych właściwościach kontrolowanego uwalniania kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twardej.

Dystrybucja

Lewodopa przenika przez błonę śluzową żołądka i barierę krew-mózg w mechanizmie nasycającego transportu. Nie wiąże się ona z białkami osocza, a jej objętość dystrybucji wynosi 57 litrów. Wartość AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi 12% wartości AUC w osoczu.

W przeciwieństwie do lewodopy benserazyd w dawkach terapeutycznych nie przenika przez barierę krew-mózg. Najwyższe stężenia benserazydu występują przede wszystkim w nerkach, płucach, jelicie cienkim i wątrobie. Benserazyd przenika przez łożysko.

Metabolizm

Lewodopa jest głównie metabolizowana poprzez dekarboksylację, O-metylację, transaminację i utlenianie. Główny szlak metaboliczny lewodopy to dekarboksylacja do dopaminy, która odbywa się za pośrednictwem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych. Głównymi produktami rozpadu są kwas homowanilinowy i kwas dihydroksyfenylooctowy. Drugi szlak metaboliczny to metylacja lewodopy do 3-O-metylodopy za pośrednictwem katecholo-O-metylotransferazy (COMT). Okres półtrwania w fazie eliminacji 3-O-metylodopy wynosi 15 godzin. Dlatego ten metabolit kumuluje się u pacjentów otrzymujących dawki terapeutyczne lewodopy z benserazydem. Jednoczesne podawanie lewodopy z benserazydem zmniejsza dekarboksylację obwodową lewodopy. Objawia się to zwiększonym stężeniem aminokwasów (lewodopa, 3-O-metylodopa) w osoczu oraz mniejszym stężeniem katecholamin (dopamina, noradrenalina) i kwasów fenylkarboksylowych (kwas homowanilinowy, kwas dihydroksyfenylooctowy) w osoczu.

Benserazyd jest hydroksylowany w błonie śluzowej jelit i w wątrobie do trihydroksybenzylodrazyny. Metabolit ten jest silnym inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych.

Eliminacja

Podczas obwodowego hamowania dekarboksylacji lewodopy okres półtrwania w fazie eliminacji lewodopy wynosi około 1,5 godziny. U pacjentów w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona (65–78 lat) okres półtrwania w fazie eliminacji jest dłuższy o około 25%. Klirens lewodopy z osocza wynosi około 430 mL/min.

Benserazyd jest również niemal całkowicie wydalany w postaci metabolitów. Metabolity są wydalane głównie z moczem (64%), i w mniejszym stopniu, z kałem (24%).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła

Długotrwałe badania toksyczności wykonywane na szczurach, którym podawano doustnie lewodopę z benserazydem wykazały, zależne od dawki, zmiany szkieletowe wynikające z niezarośniętych chrząstek nasadowych. Zmiany zwyrodnieniowe kości, spowodowane podaniem benserazydu,

obserwowano jedynie u rosnących zwierząt. Po podaniu dużych dawek psom, obserwowano zależne od dawki, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, stłuszczenie wątroby, wydłużenie czasu protrombinowego i zmniejszenie ilości tkanek krwiotwórczych w szpiku kostnym.

Genotoksyczność

Nie zaobserwowano mutagenności lewodopy i benserazydu w teście Ames. Nie ma żadnych dodatkowych danych na ten temat.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań pozwalających ocenić potencjalne działanie rakotwórcze.

Toksyczność reprodukcyjna

Nie przeprowadzono badań pozwalających ocenić potencjalny wpływ na rozród. Badania lewodopy z benserazydem dotyczące wpływu na reprodukcję nie wykazały działań teratogennych ani wpływu substancji na rozwój szkieletu u myszy (400 mg/kg mc.), szczurów (600 mg/kg mc.; 250 mg/kg mc.) ani królików (120 mg/kg mc.; 150 mg/kg mc.).

Po podaniu dawek toksycznych dla samic obserwowano zwiększenie częstości zgonów wewnątrzmacicznych (u królików) i (lub) zmniejszenie masy płodów (u szczurów).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

hypromeloza
uwodorniony olej roślinny (z bawełny)
wapnia wodorofosforan
powidon K30
mannitol
talk
magnezu stearynian

Oślonka kapsułki:

żelatyna (E 141)
tytanu dwutlenek (E 171)
tlenek żelaza żółty (E 172)
indygotyna (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Oranżowa, szklana butelka typu III z wieczkiem PE zawierającym środek pochłaniający wilgoć.

Wielkości opakowań:

20, 30, 50, 60, 100 kapsulek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w tekturowym pudełku.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa
tel.: +48 22 822 93 06
e-mail: symphar@symphar.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

27963

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15/09/2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29/09/2023