

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xevoben, 50 mg + 12,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 50 mg lewodopy oraz 12,5 mg benserazydu (w postaci chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Okrągłe, białoczerwone tabletki o średnicy ok. 7,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Choroba Parkinsona (drżączka porażenna, choroba charakteryzująca się drżeniem, spowolnieniem ruchów oraz sztywnością mięśni).
- Objawy przypominające objawy choroby Parkinsona, ale będące wynikiem zatrucia, zapalenia mózgu i zmian w mózgu spowodowanych miażdżycą tętnic (zespół parkinsonowski). Wyjątek stanowią objawy przypominające chorobę Parkinsona wywołane przez określone leki (parkinsonizm indukowany leczeniem).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka zależy od ciężkości objawów pozapiramidowych i indywidualnej tolerancji pacjenta. Należy unikać podawania dużych pojedynczych dawek. Leczenie należy rozpocząć od stopniowego zwiększania dawki. Rozpoczęcie leczenia i stopniowe zwiększanie dawki stosowane jest w celu ograniczenia wystąpienia działań niepożądanych oraz by nie zmniejszyć prawdopodobieństwa wystąpienia efektu terapeutycznego.

Standardowe dawkowanie

- U pacjentów, wcześniej nieleczonych lewodopą, dawka początkowa wynosi 100-200 mg lewodopy + 25-50 mg benserazydu na dobę. Odpowiada to 2 - 4 tabletkom produktu leczniczego Xevoben.
- Co każdy 3. – 7. dzień, dawka może zostać zwiększona o 50 mg lewodopy + 12,5 mg benserazydu lub 100 mg lewodopy + 25 mg benserazydu. Odpowiada to 1 - 2 tabletkom produktu leczniczego Xevoben.
- Zazwyczaj, dawka dobową nie powinna przekraczać 800 mg lewodopy + 200 mg benserazydu. Odpowiada to 16 tabletkom produktu leczniczego Xevoben.
- Początkowo, dawka dobową podzieloną jest na 1 do 4 dawek indywidualnych. W późniejszym etapie leczenia, dawka dobową powinna być przyjmowana w przynajmniej 4 dawkach pojedynczych.
- Jeśli wystąpią działania niepożądane (patrz punkt 4.8), dawka produktu leczniczego nie powinna być dalej zwiększana lub może być czasowo zmniejszona, a późniejsze jej zwiększanie

powinno być wolniejsze. Jeśli wystąpią działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, można podać leki przeciwwymiotne takie jak domperidon.

- Jeśli nastąpiła zmiana schematu leczenia z produktu leczniczego zawierającego jedynie lewodopę na połączenie lewodopy z benserazydem, podobny efekt terapeutyczny można osiągnąć podając jedynie 20% poprzedniej dawki lewodopy. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego lewodopą i benserazydem należy zachować 12-godzinną przerwę w leczeniu.

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

Pacjenci, którzy odczuwają duże wahania w działaniu produktu leczniczego w ciągu dnia (zjawisko „on-off”) powinni otrzymywać mniejsze dawki częściej w ciągu dnia lub zmienić leczenie na produkt leczniczy w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania i czas trwania leczenia

Podanie doustne.

W miarę możliwości, tabletki należy przyjmować na 30 minut przed posiłkiem lub 1 godzinę po posiłku, co pozwoli uniknąć kompetycyjnego wpływu białek z pokarmu na wychwyt lewodopy i ułatwi szybszy początek działania leku (patrz punkt 4.5). Niepożądanych objawów ze strony układu pokarmowego, które występują głównie w początkowej fazie leczenia, można zazwyczaj uniknąć, przyjmując produkt leczniczy Xevoben z niewielkim posiłkiem ubogim w białko (np. ciastka, sucharki lub podobne) lub popijając go napojem, bądź stopniowo zwiększając jego dawkę.

Produkt leczniczy Xevoben jest zwykle stosowany przez długi czas (terapia zastępcza). Leczenie nie powinno być ograniczone czasowo, jeśli jest dobrze tolerowane przez pacjenta.

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 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 nieselektywnych inhibitorów monoaminoooksydazy (MAO) z powodu ryzyka wystąpienia przełomu nadciśnieniowego. Podawanie inhibitorów MAO należy zakończyć przynajmniej dwa tygodnie wcześniej przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Xevoben. 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 nieselektywnemu hamowaniu MAO i dlatego nie należy stosować tego połączenia równocześnie z produktem leczniczym Xevoben (patrz punkt 4.5),

- jaskra z zamkniętym kątem przesączania.

Produktu leczniczego Xevoben 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, 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 agranulocytotę 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 podwyższyć.

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.

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 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 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 odstawić produktu leczniczego Xevoben. 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 kreatyninowej. W ciężkich przypadkach

mogą wystąpić: mioglobinuria, rabdomioliza, ostra niewydolność nerek oraz ostry zespół akinetyczny, 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 płasawicze 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, 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).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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.

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 u 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

Jednoczesne stosowanie lewodopy z benserazydem z innymi 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. 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. 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 określonej 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 wahania 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 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. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę, należy odstawić produkt leczniczy Xevoben poprzez stopniowe zmniejszanie dawki.

Karmienie piersią

Lewodopa hamuje wydzielanie 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. Jeśli wymagane jest leczenie produktem leczniczym Xevoben 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 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.

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*, zaburzenia snu*, omamy*, urojenia*, czasowa dezorientacja*, patologiczna skłonność do hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kompulsywne zakupy, napadowe objadanie się, kompulsywne jedzenie
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”), zmęczenie, nadmierna senność w ciągu dnia, nagły napad snu, zawroty głowy, ból głowy, suchość w jamie ustnej, 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 w 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 pląsawicze 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.

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,

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.

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

Wchłanianie

Lewodopa jest wchłaniana głównie w górnym odcinku jelita cienkiego, niezależnie od jego okolicy. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) lewodopy wynosi około jednej godziny po podaniu dawki zawierającej lewodopę z benserazydem o natychmiastowym uwalnianiu.

Maksymalne stężenie lewodopy w osoczu i wielkość wchłaniania (AUC) zwiększa się proporcjonalnie do dawki (50-200 mg lewodopy).

Jednoczesne spożywanie pokarmu zmniejsza szybkość i stopień wchłaniania lewodopy.

Maksymalne stężenie lewodopy w osoczu jest o 30% mniejsze i występuje 2 – 3 razy później, gdy produkt leczniczy zostanie przyjęty po standardowym posiłku. Stopień wchłaniania lewodopy zmniejsza się o 15% po przyjęciu razem z jedzeniem. Na wchłanianie lewodopy wpływają zmiany czasu opróżniania żołądka.

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 trihydroksybenzylohydrazyny. 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

sodu dokuzynian
tlenek żelaza czerwony (E172)
etyloceluloza 20 cps
krzemionka koloidalna bezwodna
celuloza mikrokrystaliczna
skrobia żelowana, kukurydziana
mannitol
wapnia wodorofosforan
krospowidon typ A
magnezu stearynian

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

Butelka HDPE zawierająca środek pochłaniający wilgoć, zamknięta białym, zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, wieczkiem PE w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

20, 50, 60, 100, 200 tabletek.

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

27960

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

02/09/2024