

LEVODOPA+KARBIDOPA / ЛЕВОДОПА+КАРБИДОПА

levodopa, carbidopa
таблети

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

LEVODOPA+KARBIDOPA / ЛЕВОДОПА+КАРБИДОПА
levodopa, carbidopa

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Таблети (250 mg + 25 mg)

Состав:

1 таблета содржи 250 mg леводопа и 25 mg карбидопа (во форма на карбидопа монохидрат), помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Антипаркинсонов лек.

За третман на Паркинсонова болест и Паркинсонов синдром.

4.2. Дозирање и начин на употреба

За перорална употреба.

Оптималната дневна доза на Леводопа+Карбидопа треба да се одреди со внимателна титрација за секој пациент посебно.

Општи согледувања

Студиите покажуваат дека периферната допа-декарбоксилаза е целосно инхибирана (сатурирана) од карбидопа во дози од 70 mg до 100 mg на ден. Пациентите кои примаат помала од оваа доза на карбидопа се со поголема веројатност од појава на гадење и повраќање.

За време на третманот со Леводопа+Карбидопа, примената на стандардните лекови за терапија на паркинсонизам, освен леводопа монотерапија, може да продолжи, иако е потребно прилагодување на нивната доза.

Бидејќи терапевтскиот ефект и несаканите дејства побрзо се јавуваат при третман со Леводопа+Карбидопа, отколку со леводопа, пациентите треба внимателно да се мониторираат во тек на периодот на прилагодувањето на дозата. Неволните движења, особено блефароспазам, кај некои пациенти може да бидат предупредувачки знаци за преголема доза на лекот.



Handwritten signature or initials.

Пациенти кои претходно не биле третирани со леводопа

Препорачана почетна доза е половина таблета Леводопа+Карбидопа, три пати на ден после оброк. Дозата постепено се зголемува за половина или 1 таблета секои еден до два дена, до максимум 8 таблети на ден.

Ефикасноста на лекот се забележува веќе после првиот ден, а понекогаш и после првата доза. Потполна ефикасност обично се постигнува во тек на седум дена во споредба со недели или месеци при леводопа монотерапија.

Пациенти третирани со леводопа

Третманот со леводопа треба да се прекине најмалку 12 часа (24 часа за форми со продолжено ослободување) пред започнување на третманот со Леводопа+Карбидопа. Наједноставно е да се земе Леводопа+Карбидопа како прва утринска доза, после една ноќ без леводопа. Дозата на Леводопа+Карбидопа треба да изнесува приближно 20% од претходната дневна доза на леводопа.

Препорачаната почетна доза за повеќето пациенти кои земале повеќе од 1500 mg леводопа дневно, изнесува една таблета Леводопа+Карбидопа, три или четири пати на ден.

Терапија на одржување

Терапијата со леводопа/карбидопа треба да се индивидуализира и постепено да се прилагоди во зависност од одговорот на пациентот.

Искуството со вкупна дневна доза поголема од 200 mg карбидопа е ограничено.

Пациенти кои примаат леводопа со друг декарбоксилаза инхибитор

При префрлање на пациентот од третман со леводопа во комбинација со друг декарбоксилаза инхибитор на третман со леводопа/карбидопа, дозата треба да се прекине најмалку 12 часа пред започнување на третманот со леводопа/карбидопа. Третманот треба да се започне со доза на леводопа/карбидопа која ќе обезбеди иста количина на леводопа која се содржела во комбинацијата леводопа/декарбоксилаза инхибитор.

Пациенти кои примаат други антипаркинсонски

Сегашните достапни податоци укажуваат дека при започнување на третманот со леводопа/карбидопа, примената на другите антипаркинсонски може да продолжи, иако може да биде потребно, дозирањето да се прилагоди во согласност со препораките на производителите.

Примена кај деца

Безбедноста од примената на леводопа/карбидопа кај пациенти помлади од 18 години не е утврдена, поради што не се препорачува примена кај оваа популација.

Примена кај постари пациенти

Постои големо искуство за примена на овој лек кај постари пациенти. Горе наведените препораки се одраз на клиничките податоци добиени од ова искуство.



4.3. Контраиндикации

Истовремената примена на неселективни инхибитори на моноаминооксидаза (МАО инхибитори) со леводопа/карбидопа е контраиндицирана. Третманот со неселективните МАО инхибитори треба да се прекине најмалку 2 недели пред започнување на третманот со леводопа/карбидопа. Леводопа/карбидопа може истовремено да се применува со селективни МАО-Б инхибитори (пример селегилин хидрохлорид). (Види дел 4.5)

Примената на леводопа/карбидопа е контраиндицирана кај пациенти со глауком со тесен агол и пациенти со позната преосетливост на било која компонента на лекот.

Бидејќи леводопа може да активира малигнен меланом, не треба да се применува кај пациенти со суспектни недијагностицирани кожни лезии или со историја на меланом.

Примената на леводопа/карбидопа е контраиндицирана кај пациенти со тешки психози.

Исто така, видете дел 4.6. Бременост и лактација.

4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Леводопа/карбидопа не се препорачува за третман на екстрапирамидални реакции предизвикани од употребата на лекови.

Леводопа/карбидопа треба да се применува претпазливо кај пациенти со тешки кардиоваскуларни или пулмонални заболувања, бронхијална астма, ренални, хепатални или ендокрини заболувања или со историја на пептички улкус (поради можноста од крварења во горниот дел на гастроинтестинален тракт).

Претпазливост е потребна кај пациенти со историја на миокарден инфаркт, кои имаат резидуална атријална нодална или вентрикуларна аритмија. Кај овие пациенти потребно е внимателно следење на срцевата функција, особено за време на почетното прилагодување на дозата.

Примената на леводопа е поврзана со појава на сомноленција и епизоди на ненадејно заспивање. Многу ретко, пријавени се случаи на ненадејно заспивање во текот на дневните активности, во некои случаи без свесност за тоа и без предупредувачки знаци. Пациентите треба да се предупредат за оваа можност и треба да се советуваат да бидат особено внимателни при возење или управување со машини додека трае лекувањето со леводопа. Пациентите кај кои дошло до појава на сомнолентност или и/или епизоди на ненадејно заспивање мора да се воздржат од возење и управување со машини. Освен тоа, треба да се размисли за евентуално намалување на дозата или прекинување на терапијата.

Сите пациенти треба внимателно да се следат поради можната појава на ментални пореметувања, депресија со суицидални намери и други сериозни антисоцијални однесувања. Пациентите со психози треба внимателно да се лекуваат.

Кај пациентите кои претходно биле на терапија само со леводопа, може да дојде до појава на дискинезии бидејќи карбидопа овозможува поголемо количество



леводопа да дојде до мозокот и на тој начин да се создаде повеќе допамин. Поради појавата на дискинезија може да се јави потреба од намалување на дозата.

Како и леводопа, примената на леводопа/карбидопа може да предизвика неволни движења и ментални нарушувања. Пациентите со историја на тешки неволни движења или психотични епизоди при третман со леводопа, треба внимателно да се следат при префрлање на терапија со леводопа/карбидопа. Се смета дека овие реакции се резултат на зголеменото количество на допамин во мозокот после примањето на леводопа, а примената на леводопа/карбидопа може да предизвика нивна повторна појава. Синдром сличен на невролептичниот малигнен синдром, вклучувајќи мускулна ригидност, зголемена телесна температура, ментални промени и зголемени серумски вредности на креатинин фосфокиназа, забележани се при нагло прекинување на третманот со антипаркинсонци. Поради тоа, пациентите кај кои нагло е намалена дозата или прекината терапијата со леводопа/карбидопа, треба внимателно да се следат, особено доколку истовремено примаат невролептици.

Нарушувања на контролата на импулси

Пациентите треба редовно да се следат поради можноста од појава на нарушувања на контролата на импулси. Пациентите и лицата кои се грижат за нив мораат да бидат свесни за можноста од појава на бихејвиорални симптоми на нарушувања на контролата на импулси, вклучувајќи патолошко коцкање, зголемено либидо, хиперсексуалност, компулсивно трошење или купување, прејаднување и компулсивно јадење може да се појават кај пациенти третирани со допамински агонисти и/или други допаминергични третмани кои содржат леводопа, вклучувајќи леводопа/карбидопа. Во случај на појава на вакви симптоми, се препорачува ревизија на третманот.

Претпазливост е потребна при истовремена примена на психоактивни лекови како што се фенотиазини или бутирофенони, а пациентите треба внимателно да се следат поради можноста од губење на антипаркинсоновото дејство. Пациентите со историја на конвулзии треба внимателно да се третираат.

Како и кај третман со леводопа, при долготраен третман со леводопа/карбидопа се препорачува периодична контрола на хепаталната, хематопоезската, кардиоваскуларната и реналната функција.

Пациентите со хроничен глауком со широк агол, може да се лекуваат со леводопа/карбидопа, но со претпазливост и под услов интраокуларниот притисок добро да е контролиран и пациентот внимателно да се следи за евентуални промени на интраокуларниот притисок во текот на терапијата.

Доколку е потребна општа анестезија, третманот со леводопа/карбидопа може да продолжи се додека на пациентот му е дозволено да зема течности и лекови преку уста. Доколку е потребно терапијата привремено да се прекине, третманот со леводопа/карбидопа може да започне повторно штом пациентот ќе биде во можност да прима лекови преку уста, со иста дневна доза како и претходно.



Епидемиолошките студии укажуваат на тоа дека пациентите со Паркинсонова болест имаат повисок ризик (приближно 2 до 6 пати) за развој на меланома споредено со општата популација. Не е познато дали утврдениот зголемен ризик е резултат на Паркинсоновата болест или други фактори, како што се примената на лекови за третман на Паркинсонова болест. Поради тоа, кај секоја индикација за примена на леводоба/карбидоба, се препорачува често и редовно следење на пациентите за евентуална појава на меланома. Препорачливо е периодичните проверки на кожата да се прават од соодветно квалификувани лица (на пример дерматолози).

Лабораториски тестови

Најчесто, вредностите на уреа во крвта, креатининот и мочната киселина се пониски при примена на леводоба/карбидоба, отколку леводоба. Минливите абнормалности на лабораториските тестови вклучуваат зголемени вредности на уреа во крвта, AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, билирубин и алкална фосфатаза. Забележани се намалени вредности на хемоглобинот, хематокритот, зголемени серумски вредности на глукоза и леукоцити, бактерии и крв во урината.

При примена на леводоба/карбидоба, како и при примена на леводоба, забележан е позитивен Coombs-ов тест.

Леводоба/карбидоба може да предизвика лажно позитивен резултат при примена на ленти за одредување на кетонски тела во урината; оваа реакција не се менува со вриење на примерокот на урина. При примена на глукозо оксидаза методите за одредување на глукозуријата, резултатите може да бидат лажно негативни.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Потребна е претпазливост при истовремена примена на леводоба/карбидоба со следниве лекови:

Антихипертензивни лекови

Постурална хипотензија може да се јави кога леводоба/карбидоба е додадена за третман на пациенти кои веќе примаат антихипертензивни лекови. Може да биде потребно прилагодување на дозата на антихипертензивните лекови.

Антидепресиви

Ретко, реакции, кои вклучуваат хипертензија и дискинезија биле пријавени со истовремена употреба на трициклични антидепресиви. (Види дел 4.3.).

Антихолинергетици

Антихолинергетиците може да влијаат на апсорпцијата на лекот и на тој начин на одговорот на пациентот.

Железо

Студиите покажале намалување на биорасположивоста на карбидоба и/или леводоба кога се зема со железо сулфат или железо глюконат.



Други лекови

До денес не постои индикација за интеракции кои би ја исклучиле истовремената употреба на стандардни лекови за Паркинсонизам.

Антагонистите на допамин D₂ рецепторите (на пр. фенотиазини, бутирофенони и рисперидон) и изонијазид, може да ги намалат терапевтските ефекти на леводопа. Забележано е дека, при истовремена примена со фенитоин и папаверин корисните ефекти на леводопа во Паркинсоновата болест се поништуваат. Пациенти кои ги земаат овие лекови со леводопа/карбидопа треба да бидат внимателно набљудувани поради можноста од губење на терапевтскиот одговор.

Истовремената терапија на селегилин и карбидопа-леводопа може да биде поврзана со тешка ортостатска хипотензија, која не се поврзува само со карбидопа-леводопа (види дел 4.3.).

Бидејќи леводопа се натпреварува со одредени аминокиселини, апсорпцијата на леводопа/карбидопа може да биде нарушена кај некои пациенти кои се на високо протеинска исхрана.

Ефектот на истовремена администрација на антациди со леводопа/карбидопа на биорасположивоста на леводопа не е проучен.

Леводопа/карбидопа може да се дава на пациенти со Паркинсонова болест и синдром, кои земаат витамински препарати што содржат пиридоксин хидрохлорид (витамин B₆).

4.6. Бременост и лактација

Бременост

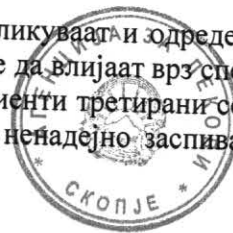
Иако ефектите на леводопа/карбидопа врз бременоста на жената не се познати, и леводопа и комбинации на карбидопа и леводопа имаат предизвикано висцерални и скелетни малформации кај зајаци. Затоа, употребата на Леводопа+Карбидопа кај жени во репродуктивен период бара очекуваните придобивки од лекот да се проценат наспроти можните опасности при постоење на бременост.

Лактација

Не е познато дали карбидопа се излачува во мајчиното млеко. Во една студија кај доилка со Паркинсонова болест, била пријавена екскреција на леводопа во мајчиното млеко. Бидејќи многу лекови се излачуваат во мајчиното млеко и поради потенцијалот за сериозни несакани дејства кај доенчиња, треба да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине употребата на леводопа/карбидопа, земајќи ја предвид важноста на лекот за мајката.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Индивидуалните одговори на лекот може да се разликуваат и одредени несакани дејства кои се пријавени со леводопа/карбидопа може да влијаат врз способноста на пациентите за возење или ракување со машини. Пациенти третирани со леводопа и кај кои се јавува сомноленција и/или епизоди на ненадејно заспивање мора да



бидат информирани да се воздржат од возење или ангажирање во активности каде нарушената будност може да ги стави себе си или другите на ризик од сериозни повреди или смрт (на пр. ракување со машини), додека овие повторливи епизоди и сомноленција не се решат (види дел 4.4.).

4.8. Несакани дејства

Несаканите дејства кои често се јавуваат со леводопа/карбидопа се поради централната неврофармаколошка активност на допаминот. Овие реакции обично можат да се намалат со намалување на дозата. Најчести се дискинезија вклучувајќи хореоформни, дистонични и други несакани движења и гадење. Мускулите грчеви и блефароспазмот може да се земат како рани знаци за да се земе во предвид намалување на дозата.

Други несакани дејства забележани во клинички испитувања или во пост-маркетиншко искуство со лекот, вклучуваат:

Тело како целина: синкопа, градна болка, анорексија.

Кардиоваскуларни: неправилна срцева работа и/или палпитации, ортостатски ефекти вклучувајќи хипотензивни епизоди, хипертензија, флебитис.

Гастро-интестинални: повраќање, гастро-интестинално крварење, развој на дуоденален улкус, дијареа, темна плунка.

Хематолошки: леукопенија, хемолитичка и не-хемолитичка анемија, тромбоцитопенија, агранулоцитоза.

Хиперсензитивност: ангиоедем, уртикарија, пруритус, Henoch-Schonlein пурпура.

Нервен систем/психијатриски: невролептичен малигнен синдром (види 4.3.), брадикинетички епизоди (на "on-off" феномен), вртоглавица, парестезија, психотични епизоди вклучувајќи делузии, халуцинации и параноични идеи, депресија со или без развој на самоубиствени тенденции, деменција, нарушување на сонот, агитација, конфузија, зголемено либидо. Леводопа се поврзува со сомноленција и е поврзана многу ретко со прекумерна дневната поспаност и епизоди на ненадејно заспивање.

Респираторни: диспнеја.

Кожа: алопесија, исип, темна пот.

Урогениталени: темна урина.

Ретко, се забележани конвулзии, но сепак, причинско-последична врска со леводопа/карбидопа не е утврдена.



Други несакани дејства, кои се пријавени со леводопа или леводопа/карбидопа комбинации и можат да бидат потенцијални несакани дејства со леводопа/карбидопа, вклучуваат:

Гастро-интестинални: диспепсија, сува уста, горчлив вкус, сијалореа, дисфагија, бруксизам, икање, абдоминална болка и чувство на нелагодност, опстипација, флатуленција, чувство на печење на јазикот.

Метаболички: зголемување на тежина или намалување на тежина, едем.

Нервен систем/психијатриски: астенија, намалена ментална острина, дезориентација, атаксија, вкочанетост, зголемен тремор на рака, грч во мускули, тризмус, активирање на латентен Хорнеров синдром, несоница, анксиозност, еуфорија, паѓање и абнормалности во одење.

Нарушувања на контрола на импулсите

Патолошко коцкање, зголемено либидо, хиперсексуалност, компулсивно трошење или купување, прекумерно јадење и непрекинато јадење може да се случи кај пациенти третирани со допамински агонисти и/или други допаминергиски третмани кои содржат леводопа вклучувајќи и леводопа/карбидопа (види дел 4.4.)

Кожа: црвенило, зголемено потење.

Сетила: диплопија, заматен вид, проширени зеници, окулогирни кризи.

Урогенитални: уринарна ретенција, уринарна инконтиненција, пријапизам.

Разно: слабост, несвестица, замор, главоболка, засипнатост, топли бранови, чувство на стимулација, бизарно дишење, малигнен меланом (види дел 4.3.).

4.9. Предозирање

Третманот на акутно предозирање со леводопа/карбидопа е во основа ист како и при акутно предозирање со леводопа, но пиридоксин не е ефикасен за поништување на дејството на леводопа/карбидопа. Треба да се воспостави ЕКГ мониторинг и пациентот треба внимателно да се следи за можен развој на аритмии, и ако е потребно да се даде соодветна антиаритмична терапија. Можноста дека пациентот може да земал други лекови, како и леводопа/карбидопа, треба да биде земена во предвид. До денес, нема пријавено искуство со дијализа, а со тоа и ефектот на дијализата во третманот на предозирање не е познат. Терминалниот полуживот на леводопа е околу два часа, во присуство на карбидопа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: антипаркинсониси, леводопа и декарбоксилаза инхибитор

АТС код: N04BA02



Леводопа е пекурсор на допамин и се дава како заменска терапија кај Паркинсонова болест.

Карбидопа е периферна допа декарбоксилаза инхибитор. Го спречува метаболизмот на леводопа во допамин во периферната циркулација, осигурувајќи поголем дел од дозата да стигне во мозокот, каде што допаминот дејствува. Ова овозможува да се користи пониска доза на леводопа, со што се намалува инциденцата и сериозноста на несаканите дејства.

Комбинацијата леводопа/карбидопа е ефикасна во намалување на голем број на симптоми на паркинсонизам, особено ригидност и брадикинезија. Помага и во справување со треморот, дисфагијата, сијалореата и постуралната нестабилност поврзана со Паркинсоновата болест и синдром.

Кога одговорот на леводопа (како монотерапија) е неправилен, а знаците и симптомите на Паркинсоновата болест не се контролирани еднакво во текот на денот, замената на леводопа/карбидопа обично ги намалува флукуациите во реакцијата. Со намалувањето на некои од несаканите дејства предизвикани од леводопа (како монотерапија), леводопа/карбидопа дозволува повеќе пациенти да добијат соодветен третман на симптомите на Паркинсоновата болест.

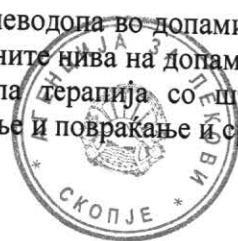
5.2. Фармакокинетика

По земање орална доза леводопа, во отсуство на декарбоксилаза инхибитор, леводопа брзо, но различно се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Плазматскиот полуживот на леводопа изнесува околу 1 час и главно се конвертира со декарбоксилација во допамин, дел кој се претвора во норадреналин. До 30% се претвора во 3-О-метилдопа која има полуживот од 9 до 22 часа. Околу 80% од леводопа се излачува преку урината во тек на 24 часа, главно, како хомованилична киселина и дихидрофенилактична киселина. Помалку од 1% се излачува непроменета.

По влегување во циркулацијата, се натпреварува со други неутрални аминокиселини за транспорт низ крвно-мозочната бариера. Откако ќе влезе во стријатните неврони, се декарбоксира во допаминот, се складира и ослободува од пресинаптичките неврони. Бидејќи леводопа толку брзо се декарбоксира во гастроинтестиналниот тракт и хепарот, многу малку непроменет лек е достапен за транспорт во мозокот. Периферната декарбоксилација ја намалува терапевтската ефикасност на леводопа, но е одговорена за многу од нејзините несакани ефекти. Поради оваа причина, леводопа обично се дава заедно со периферна декарбоксилаза инхибитор како што е карбидопа, така што помали дози можат да се дадат за да се постигне истиот терапевтски ефект.

По земање орална доза карбидопа во отсуство на леводопа, карбидопа брзо, но нецелосно се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Од оралната доза приближно 50% е присутна во урината, а околу 3% од тоа како непроменет лек. Карбидопа не ја преминува крвно-мозочната бариера, но ја преминува плацентата и се излачува во мајчиното млеко. Метаболизмот на лекот е доста брз и речиси целиот непроменет лек се појавува во урината во рок од 7 часа.

Карбидопа ја инхибира периферната декарбоксилација на леводопа во допамин, но бидејќи не ја преминува крвно-мозочната бариера, ефективните нивоа на допамин во мозокот се предизвикани со пониски нивоа на леводопа терапија со што се намалуваат периферните несакани дејства, значително гадење и повраќање и срцеви аритмии.



5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Комбинацијата леводопа/карбидопа е добро етаблирана во медицинската употреба. Предклиничките податоци се во согласност со клиничките искуства (за репродуктивна токсичност види дел 4.6.).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Микрокристална целулоза, повидон, кроскармелоза натриум, силициум диоксид колоиден безводен, талк, магнезиум стеарат, боја брилијант сино Е 133.

6.2 Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3 Рок на употреба

3 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.
Лекот да се чува на места достапни за деца!

6.5 Пакување

Кутија со 100 таблети од (250 mg + 25 mg) (10 блистери x 10 таблети).

6.6 Упатство за употреба/ракување

За перорална употреба.

6.7 Начин на издавање

Лекот се издава во аптека само на рецепт.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на I-во решение: 31.01.2005

Датум на I-ва обнова: 26.11.2009

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

08/2014

