

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-15188 / 11.12.06

706/07.11.06 *Milica*

### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levocarb - TEVA 200 mg / 50 mg  
Prolonged-release tablets

Левокарб - ТЕВА 200 mg / 50 mg  
Таблетки с удължено освобождаване

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 200 mg levodopa и 50 mg carbidopa като carbidopa monohydrate.

За помощни вещества виж т. 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Оранжево-кафява, кръгла, двойно вдлъбната таблетка с удължено освобождаване.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Показания

Идиопатична форма на болест на Parkinson.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дневната доза Levocarb-TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване трябва да бъде внимателно титрирана. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны в етапа на приспособяване на дозата, особено по отношение на появата на /или увеличаване на гаденето и абнормените неконтролирани движения като дискинезия, хорея и дистония.

Приемът на каквито и да е лекарствени продукти преди лечението с levodopa може да бъде продължен и по време на лечението с Levocarb - TEVA 200 mg / 50 mg таблетки с удължено освобождаване, въпреки, че може да се наложи намаляване на дозата.

Тъй като carbidopa предпазва от загуба на ефектите на levodopa, поради съдържание на пиридоксин, Levocarb -TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено



освобождаване могат да се взимат и от пациенти, които същевременно приемат пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>).

#### Предпазни мерки

За да се поддържа ефекта на удължено освобождаване на лекарството, таблетките с удължено освобождаване трябва да се приемат цели и не трябва да се разделят.

Прием на храна, особено богата на протеини храна, може да повлияе абсорбцията на levodopa. Следователно таблетките с удължено освобождаване трябва да се приемат 30 минути преди хранене.

#### **Начална доза**

##### Пациенти, които не са лекувани преди това с levodopa

Препоръчителната начална доза е 1 таблетка с удължено освобождаване Levocarb -TEVA 200 mg/50 mg, два пъти дневно. Първоначалната доза не трябва да надвишава 600 mg levodopa/дневно. Интервал от най-малко 6 часа е необходим между дозите. Интервал от поне 2 – 4 седмици е необходим, за да се приспособи пациента към дозата. В зависимост от тежестта на заболяването, е необходим период до 6 месеца, преди да се наблюдават оптимални резултати от лечението.

##### Дозови препоръки за пациенти, които преди са лекувани с таблетки с не-удължено освобождаване, таблетки с бързо освобождаване на levodopa/decarboxylase инхибитори

Когато се преминава към лечение с Levocarb -TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване, началната доза не трябва да надвишава приблизително с 10% levodopa/ден, ако се налагат по-високи дози (над 900 mg дневно).

Поне 12 часов интервал трябва да има между последния прием на levodopa + decarboxylase инхибитор и първата доза от Levocarb -TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване. Интервалът между индивидуалните дози трябва да бъде увеличен с 30% до 50% на 4-12 часа. Дозите трябва да са с максимумо 30% над предишните дози с levodopa. При смяна от лечение с таблетки с бързо освобождаване levodopa/carbidopa към такива с удължено освобождаване, виж таблицата:

Levodopa/carbidopa	Levocarb – TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване	
Дневна доза Levodopa (mg)	Дневна доза Levodopa (mg)	Брой таблетки с удължено освобождаване
300 - 400	400	1 таблетка, 2 пъти дневно
500 – 600	600	1 таблетка, 3 дневно
700 - 800	800	2 таблетки, 3 пъти дневно
900 - 1000	1000	5 таблетки, 3 пъти дневно



		пъти дневно дневно
1100 - 1200	1200	6 таблетки, 3 или повече пъти дневно дневно
1300 - 1400	1400	7 таблетки, 3 или повече пъти дневно дневно
1500 - 1600	1600	8 таблетки, 3 или повече пъти дневно дневно

Пациенти, които са лекувани преди това с levodopa като монотерапия

Интервал от поне 12 часа е необходим между последния прием на levodopa и първия прием на Levocarb -TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване. При пациенти с лека до умерена степен на заболяването, препоръчителната начална доза е 2 таблетки с удължено освобождаване Levocarb -TEVA 200 mg/50 mg, 2 пъти дневно.

Дозово ажустиране

След като дозировката веднъж е установена, дозата или дозовия интервал може да се увеличават или намаляват, в зависимост от отговора на пациента.

При повечето пациенти дневна доза от 2–8 таблетки с удължено освобождаване Levocarb -TEVA таблетки с удължено освобождаване е достатъчна. Таблетките с удължено освобождаване трябва да се приемат като отделни дози с интервал от 4 – 12 часа в продължение на целия ден.

По-високи дози (до 12 таблетки с удължено освобождаване) трябва да се приемат на по-кратки интервали (по-малки от 4 часа), но това по принцип не е препоръчително.

Най-ниската доза трябва да се приема в края на деня, ако интервалите между отделните дози са по-малки от 4 часа или ако различни дози се приемат през целия ден.

Сравнени с таблетки с бързо освобождаване levodopa/carbidopa, обичайният ефект от лекарството на пълната сутрин може да бъде забавен с до 1 час при някои пациенти.

При жустиране на дозата е необходим интервал от поне 3 дни.

Поддържаща доза

Тъй като болестта на Паркинсон е прогресивно заболяване се препоръчват редовни изследвания. Може да се наложи последващо жустиране на дозата на Levocarb -TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване.

Употреба на допълнителни антипаркинсонови лекарствени продукти

Антихолинергични лекарствени продукти, допаминови антагонисти и амантадин могат да се прилагат едновременно с Levocarb -TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване. Може да се наложи жустиране на дозата на Levocarb -TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване, ако гореописаните лекарствени продукти се използват като допълнителна терапия към вече започнатата с Levocarb -TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване.



#### Прекратяване на лечението внезапно

Ако дозата е намалена рязко или ако терапията с Levocarb -TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване трябва да бъде прекратена, пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани. Това важи особено за пациентите, получаващи антипсихотични лекарствени продукти (виж 4.4).

Ако се налага обща анестезия, Levocarb -TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване може да се прилага дотогава, докато на пациента е позволено да приема течности и лекарства през устата. Ако терапията е временно преустановена, обичайната дневна доза може да се назначи веднага щом пациента е в състояние да приема лекарства през устата.

#### Употреба при деца и юноши

Безопасната употреба на Levocarb -TEVA таблетки с удължено освобождаване не е установена при пациенти под 18 години. Лечението на деца и юноши под 18 годишна възраст с Levocarb -TEVA таблетки с удължено освобождаване не се препоръчва.

#### Употреба при пациенти в напреднала възраст

Има натрупан значителен опит с употребата на levodopa/carbidopa при пациенти в напреднала възраст. Горепосаните препоръки отразяват клиничните данни, произтичащи от този опит.

#### Употреба при пациенти с бъбречни и чернодробни увреждания

Не се налага жустиране на дозата.

### 4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към levodopa, carbidopa или някое от помощните вещества;
- Тесноъгълна глаукома;
- Тежка сърдечна недостатъчност;
- Тежка сърдечна аритмия;
- Апоплектичен удар;
- Психически разстройства;
- Тежки психози.

Levocarb-TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване не трябва да се използват, ако е противопоказана употребата на симпатомиметици.

Едновременната употреба на Levocarb-TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване и неселективните инхибитори на моноаминоксидазата (MAO) и селективните MAO-A инхибитори е противопоказана. Приложението на тези MAO инхибитори трябва да бъде прекратено най-малко 2 седмици преди започване на лечението с Levocarb -TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване.

Тъй като levodopa може да активира налични малигненни меланоми, Levocarb -TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване не трябва да бъде



използван при пациенти със съмнителни и недиагностицирани кожни лезии или с анамнеза за меланом.

#### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Преди започване на лечение с Levocarb–TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване, пациентите, които вече са получавали levodopa като самостоятелно лечение, трябва да прекратят приема на levodopa най-малко 12 часа преди това.

Има ограничен опит с употребата на levodopa/carbidopa таблетки с удължено освобождаване при пациенти, които преди това не са били лекувани с levodopa. При пациенти, лекувани самостоятелно с levodopa, може да се появят дискинезии, защото carbidopa позволява повече levodopa да достигне до мозъка и по такъв начин да доведе до образуването на повече допамин. Появата на дискинезии може да наложи необходимостта от понижаване на дозата (виж 4.8). Поради фармакокинетичния профил на таблетките с удължено освобождаване съдържащи levodopa/carbidopa, ефектът при пациенти, страдащи от ранни сутрешни дискинезии може да бъде забавен, в сравнение със същия такъв на таблетките с бързо освобождаване.

По време на лечение с levodopa/carbidopa таблетки с удължено освобождаване, процента на случаите на дискинезии при пациенти в напреднал стадий на двигателна нестабилност е по-висок в сравнение с този на пациенти, използващи таблетки с бързо освобождаване (16,5% срещу 12,2%).

Както при употребата на levodopa, така и при лечение с Levocarb–TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване може да се появят неволеви движения и психични нарушения.

Ако levodopa/carbidopa таблетки с удължено освобождаване се прилагат при пациенти с анамнеза за тежки психични нарушения и неволеви движения, които преди са били лекувани само с levodopa или с levodopa/carbidopa таблетки с бързо освобождаване, това налага стриктния им контрол. Тези реакции се обясняват с повишаването на допамин в мозъка и употребата на Levocarb–TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване може да причини повторението им. Това може да наложи понижаване на дозата.

Всички пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани за развитие на депресия със съпътстващи суицидни наклонности. Пациенти с прекарана или настояща психоза трябва да бъдат лекувани внимателно. При влошаване на състоянието на пациентите с настояща психоза, лечението с Levocarb–TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване трябва да се прекрати.

Прилагането на levodopa е било свързано със сънливост или/и епизоди на внезапно заспиване. Много рядко е било докладвано за внезапно заспиване по време на ежедневните дейности, понякога несъзнателно и без предварителни признаци. Пациентите трябва да бъдат информирани за това и съветвани да внимават при шофиране или работа с машини, по време на лечението с levodopa. Пациенти, които са имали сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. Освен това трябва да се помисли за намаляване на дозата или прекратяване на терапията.



Levocarb –TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване трябва да бъде назначаван внимателно при пациенти с тежки сърдечносъдови или белодробни заболявания, бронхиална астма, тежки бъбречни, чернодробни и ендокринни заболявания, cushing's синдром или с анамнеза за пептична язва, хематемеза или конвулсии.

Levocarb –TEVA таблетки с удължено освобождаване трябва да бъде назначаван внимателно при пациенти с анамнеза за скорошен миокарден инфаркт, които имат остатъчна предсърдна, нодална или вентрикуларна аритмия. При такива пациенти сърдечната функция трябва да бъде внимателно мониторирана при първоначалното назначаване на лекарствения продукт и при всяко жустиране на дозата.

Пациенти с хронична широкоъгълна глаукома трябва да бъдат внимателно лекувани с Levocarb –TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване, като се осигури редовен контрол на вътреочното налягане по време на терапията. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани по време на лечението за всякакви промени в очното налягане.

При внезапно спиране на антипаркинсоновите лекарствени продукти се съобщава за поява на комплекс от симптоми, наподобяващи невролептичния малигнен синдром, който включва мускулна ригидност, повишена телесна температура, психични промени и повишена серумна креатинфосфокиназа. Следователно, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани в случаите, когато Levocarb–TEVA 100 mg/25 mg таблетки с удължено освобождаване се понижи внезапно или спре, като това особено се отнася за пациенти, получаващи невролептици.

Levocarb–TEVA таблетки с удължено освобождаване не се препоръчва за лечение на медикаментозно индуцирани екстрапирамидни реакции или Huntington chorea.

При продължителна терапия с Levocarb–TEVA таблетки с удължено освобождаване, се препоръчват периодични контролни изследвания на чернодробната, хемопоетичната, сърдечно-съдовата и бъбречната функции.

Досега не е установена безопасността и ефективността от употребата на Levocarb–TEVA таблетки с удължено освобождаване при новородени и деца. Не се препоръчва употребата при пациенти под 18 години.

#### Лабораторни изследвания

Levodopa и carbidopa могат да причинят промени в резултатите от някои лабораторни изследвания. Това може да се наблюдава и при употреба на Levocarb–TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване. Това включва повишени нива в стойностите на тестовете за чернодробна функция, такива като алкална фосфатаза, SGOT (AST), SGPT (ALT), лактат дехидрогеназа, билирубин, кръвна урея, креатинин, пикочна киселина и положителен тест на Coombs.

Съобщава се за понижаване на хемоглобина и хематокрита, повишаване на серумната глюкоза, левкоцитоза, бактериурия и хематурия.

Levodopa/carbidopa продуктите могат да причинят фалшиво положителен тест за кетонни тела в урината, когато за определяне на кетонурия се използва тест-



лента. Тази реакция не се променя, ако пробата урина за изследване се затопли.

Фалшиво-отрицателни резултати могат да се получат, ако се използва глюкозо-оксидазен метод при тестване за глюкозурия.

Много рядко са докладвани случаи на фалшиво диагностициран феохромоцитом при пациенти на терапия с Levodopa/carbidopa продукти.

Внимателен мониторинг се налага при пациенти с анамнеза за ортостатична хипотония, особено в началото на лечението. В такива случаи е необходимо лечение на симптоматичната ортостатична хипотония.

Внимателен мониторинг се налага при пациенти на едновременно лечение с резерпин. Трябва внимателно да се следи за всякакви симптоми на потенциране, антагонизъм и нежелани лекарствени реакции.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Изисква се особено внимание в случаите, когато едновременно с Levocarb-TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване се назначават и прилагат някои от следните лекарствени продукти:

##### Антихипертензивни лекарствени продукти

Когато levodopa с карбоксилазен инхибитор се добави към терапията на пациенти, получаващи някои антихипертензивни продукти, може да се наблюдава симптоматична ортостатична хипотония. Следователно, когато терапията с Levocarb-TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване е започната, се изисква уточняване на дозата на съпътстващия антихипертензивен продукт.

##### Антидепресанти

В редки случаи се наблюдават нежелани лекарствени реакции като хипертония и дискинезия, при едновременно приложение на levodopa/carbidopa и трициклични антидепресанти (виж 4.3 за пациенти получаващи не селективни MAO и селективни MAO-A инхибитори).

Levocarb-TEVA 100 mg/25 mg таблетки с удължено освобождаване може да се използва едновременно само с препоръчителната доза селективни MAO-B инхибитори (selegiline HCl). В противен случай рискът от ортостатична хипотония ще се увеличи.

##### Антихолинергични медикаменти

Антихолинергични медикаменти приложени заедно с levodopa могат да работят като синергисти за подобряване на тремора. Едновременната употреба обаче, може да влоши нарушенията в неволевата моторика. Антихолинергични медикаменти могат да влошат ефектът от levodopa, поради забавена абсорбция. Може да се наложи жустиране на дозата на levodopa



#### Други лекарствени продукти

Невролептиците (с изключение на clozapine) може да понижат терапевтичния ефект на levodopa. Тази комбинация не е препоръчителна. При необходимост трябва да се използва най-ниската доза от двата продукта. Бензодиазепините и иsoniazid може да понижат терапевтичния ефект на levodopa. Положителният ефект от levodopa при болест на Паркинсон може да бъде променен от phenitoin и praverine. Пациентите, приемащи тези медикаменти едновременно с Levocarb–TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за евентуална загуба на терапевтичния отговор.

Едновременната употреба на selegiline и Levocarb–TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване може да бъде свързана с тежка ортостатична хипотония (виж 4.3).

#### COMT инхибитори (tolcapone, entacapone)

Едновременната употреба на COMT инхибитори (catechol-F-methyltransferase) и Levocarb–TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване може да увеличи бионаличността на levodopa. Дозата на levodopa /carbidopa трябва да бъде жестирана.

Амантадин действа синергистично с levodopa и може да увеличи нежеланите лекарствени реакции от levodopa. Наложително е дозово жестиране на Levocarb–TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване.

Metoclopramide ускорява изпразването на стомаха и може да увеличи бионаличността на levodopa /carbidopa.

Симпатикомиметиците може да потенцират нежелани сърдечно-съдови ефекти от леводопа.

Едновременната употреба на железен сулфат и levodopa/carbidopa понижава бионаличността на levodopa с приблизително 50%, най-вероятно заради образуване на хелати. Бионаличността на carbidopa също се понижава с приблизително 75%. Продуктите, съдържащи железен сулфат и levodopa/carbidopa трябва да се назначават отделно с възможно най-голям интервал от време.

Тъй като levodopa се конкурира с някои аминокиселини, абсорбцията на levodopa може да бъде нарушена при пациенти, поставени на богата на протеини диета.

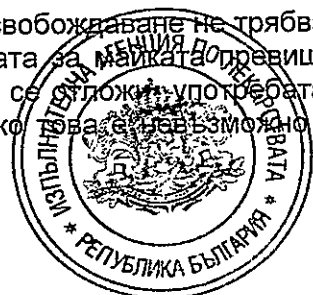
Ефектът от антиацидните продукти и levodopa/carbidopa върху бионаличността на levodopa не е проучен.

## **4.6. Бременност и кърмене**

#### Бременност

Има недостатъчно данни относно употребата на Levocarb–TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване при бременни жени. Резултатите от проучвания при животни показват тератогенност (виж 5.3). Не е известен потенциалният риск за зародиша или фетуса.

Levocarb–TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако ползата за майката превишава възможните рискове за фетуса. Препоръчително е да се отложи употребата на levodopa след първо тримесечие от бременността. Ако това е невъзможно или





няма друга алтернатива е необходим пренатален мониторинг. Жени в детородна възраст трябва задължително да използват надеждни методи на контрацепция.

#### Кърмене

Значително количество от levodopa се екскретира в кърмата. Майките-кърмачки не трябва да кърмят по време на лечение с Levocarb–TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма данни за ефекта на това лекарство върху способността за шофиране. Нежелани реакции като сънливост и световъртеж може да повлияят върху способността за шофиране и работа с машини.

Пациенти, лекувани с levodopa които се оплакват от сънливост и/или внезапни епизоди на заспиване, трябва да бъдат информирани да избягват да шофират или да се занимават с дейности, които налагат пълна концентрация (напр. управление на МПС или машини), тъй като намаленото внимание може да изложи тях или други хора на риск от сериозно нараняване или смърт. Това предупреждение е валидно, докато подобни повтарящи се епизоди на сънливост бъдат овладяни (виж 4.4).

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

В контролирани клинични проучвания, включващи пациенти с умерена до тежка двигателна нестабилност, не се наблюдават нежелани лекарствени реакции с levodopa/carbidopa, което се дължи на фармацевтичната форма със забавено освобождаване на активната съставка.

Нежеланите лекарствени реакции, които е възможно да са свързани с лечението, са описани по-долу по класификацията система – орган - и абсолютна честота. Честотата на нежеланите реакции е определена като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $> 1/100$  до  $< 1/10$ ); необичайни ( $> 1/1000$  до  $\leq 1/100$ ); редки ( $> 1/10\ 000$  до  $\leq 1/1000$ ); много редки ( $\leq 1/10\ 000$ ).

#### Хематологични нарушения

*Редки:* левкопения, хемолитична и не-хемолитична анемия, тромбоцитопения.

*Много редки:* агранулоцитоза.

#### Метаболитни и хранителни нарушения

*Чести:* анорексия.

*Необичайни:* загуба на телло или напълняване.

#### Психиатрични отклонения

*Чести:* халюцинации, объркване, световъртеж, нощни кошмари, сънливост, изтощение, безсъние, депресия, много рядко с развитие на суицидни мисли, еуфория, деменция, психотични епизоди.

*Редки:* възбуда, страх, нарушения в паметта, дезориентация, главоболие, повишено либидо, апатия, конвулсии.



Приложението на levodopa/carbidopa се свързва със сънливост, и досега, много рядко с повишена сънливост през деня и внезапни епизоди на заспиване.

#### Нарушения в ЦНС и сензорните органи

*Чести:* дискинезии (по време на лечение с levodopa/carbidopa таблетки с удължено освобождаване, дискинезии се наблюдават много по-често в сравнение с употребата на таблетки с бързо освобождаване), хорей, дистония, екстрапирамидни и двигателни нарушения.

Брадикинетични епизоди ("on-off" феномен) може да се наблюдават няколко месеца или години след започване на лечение с levodopa и вероятно са свързани с прогресиране на заболяването. Може да се наложи жустиране на дозата и дозовия интервал.

*Необичайни:* атаксия, увеличен тремор на ръцете.

*Редки:* невролептичен малигнен синдром, парестезия, падания, ненормална походка, тризмус, зрителни нарушения.

*Много редки:* замъглено виждане, блефароспазъм, активиране на латентен синдром на Horner, диплопия, разширени зеници, мускулни спазми.

Блефароспазъма може да се разглежда като ранен признак за предозиране.

#### Нарушения в сърдечно-съдовата система

*Чести:* палпитации, нарушен сърдечен ритъм.

#### Нарушение на съдовите функции

*Чести:* ортостатична хипитония, синкоп.

*Необичайни:* хипертония.

*Редки:* флебити.

#### Респираторни нарушения

*Необичайни:* пресипналост, болка в гърдите.

*Редки:* диспнея, особено нарушено дишане.

#### Гастро-интестинални нарушения

*Чести:* гадене, повръщане, сухота в устата, горчив вкус в устата.

*Необичайни:* запек, диария, хиперсаливация, дисфагия, метеоризъм.

*Редки:* диспепсия, стомашно-чревна болка, тъмна слюнка, бруксизъм, хълцане, кръвотечение от стомашно-чревния тракт, загуба на чувствителност на езика, дуоденална язва.

#### Нарушения на кожата и подкожните тъкани

*Необичайни:* оток.

*Редки:* ангиоедем, уртикария, пруритус, зачервяване на лицето, косопад, екзантема, повишено изпотяване, тъмна пот, активиране на малигнен меланом (виж 4.3), болест на Шонлайн-Хено.

#### Нарушения в скелетно-мускулната система

*Необичайни:* миоспазъм.



Нарушена бъбречна функция, нарушена функция на долния отдел на пикочната система.

*Необичайни:* тъмно оцветена урина.

*Редки:* ретенция на урината, инконтиненция на урината, приапизъм.

#### Други нарушения

*Необичайни:* чувство на слабост, физическо неразположение, избухливост.

### 4.9. Предозиране

Мерките за овладяване на случаите на остро предозиране на levodopa/carbidopa са по същество същите, както и при остро предозиране само с levodopa; pyridoxine обаче, не е ефективен, ако се приложи с цел неутрализиране действието на levodopa/carbidopa.

Необходимо е да се назначи електрокардиографско изследване и пациента да се проследи внимателно за развитие на сърдечна аритмия. При необходимост да се назначи подходяща антиаритмична терапия.

Трябва да се вземе предвид и вероятността пациентът да е приел и други лекарства с Levocarb-TEVA 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване. Засега няма достатъчен опит за провеждане на диализа, поради което нейната ефективност при състояния на предозиране не е уточнена.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** Допаминаргични средства; допа и допа деривати.

**АТС код:** N04BA02

Levocarb-TEVA таблетки с удължено освобождаване е комбинация от carbidopa - инхибитор на ароматното аминокиселинно декарбоксилиране и levodopa - метаболитен прекурсор на допамин, във форма на таблетка с полимерна база и забавено освобождаване на активната съставка за лечение на болестта на Паркинсон.

Levocarb-TEVA таблетки с удължено освобождаване е особено подходящ за скъсяване на off-phase при пациенти, предварително лекувани с бързо освобождаващ се levodopa/декарбоксилазен инхибитор и при които се наблюдават дискинезии и двигателни колебания.

Двигателна нестабилност може да се наблюдава при пациенти с болест на Паркинсон, които са лекувани с levodopa. Те се характеризират чрез постепенно намаляване на end-of-dose, дискинезия във времето на пика на плазмените концентрации и акинезия. Напредналата форма на двигателна нестабилност (on-off феномен) се характеризира чрез непредвидима промяна от подвижност към неподвижност. Въпреки, че случаите на двигателна нестабилност все още не са напълно установени, потвърдено е, че те могат да се редуцират чрез режим на лечение, който осигурява постоянни плазмени концентрации на



levodopa. В мозъка levodopa се декарбоксилира до допамин и по този начин оказва положителен ефект върху симптомите на болестта на Паркинсон. Carbidopa, който не преминава през кръвно-мозъчната бариера, само потиска извънмозъчното декарбоксилиране на levodopa увеличавайки количеството му, което се транспортира към мозъка и се превръща в допамин.

Следователно е съвсем естествено да не се прилагат високи дози леводопа на чести интервали.

Гастро-интестиналните и сърдечно-съдовите нежелани лекарствени реакции, особено тези, причинени от образуване на допамин в екстрацеребралните тъкани, могат отчасти или напълно да се избегнат чрез прилагане на по-ниски дози.

В клинични проучвания, пациенти с двигателна нестабилност, приемащи levodopa/carbidopa таблетки с удължено освобождаване на съставките, претърпяват скъсена off-phase в сравнение с онези пациенти, приемащи таблетки levodopa/carbidopa с бързо освобождаване. Редукцията в off-phase беше относително ниска (приблизително 10%) и честотата на дискинезии леко увеличена след употреба на levodopa/carbidopa таблетки с удължено освобождаване в сравнение с лечение с таблетки с levodopa/carbidopa с бързо освобождаване.

При пациенти без двигателна нестабилност, приемащи таблетки levodopa/carbidopa с бързо освобождаване при контролирани условия с по-дълги дозови интервали, се наблюдават същите терапевтични предимства, както таблетките levodopa/carbidopa с бързо освобождаване. Нямаше цялостно подобрение в другите симптоми на паркинсонизъм.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Фармакокинетиката на levodopa след приложение на таблетки levodopa/carbidopa 200 mg/50 mg с удължено освобождаване беше проучена при млади, здрави доброволци. Следвайки приложение на levodopa/carbidopa 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване, пиковите плазмени нива на levodopa бяха достигнати след приблизително 2 часа, сравнено с 0,75 часа с приложение на таблетки levodopa/carbidopa с бързо освобождаване.

Средните пикови плазмени нива бяха редуцирани с 60% при употреба на levodopa/carbidopa 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване в сравнение с таблетки levodopa/carbidopa с бързо освобождаване.

In-vivo абсорбция на levodopa след приложение на levodopa/carbidopa 200 mg/50 mg таблетки с удължено освобождаване продължава над 4-6 часа. В тези изследвания, плазмените концентрации на levodopa варират в по-тесни граници в сравнение с таблетки levodopa/carbidopa с бързо освобождаване.

Приемът на храна, особено на богата на протеини храна може да повлияе на абсорбцията на levodopa.

Затова е необходимо таблетките с удължено освобождаване да се взимат 30 минути преди хранене.

Едновременен прием на храна довежда до 50% редукция на AUC и 40% редукция в C<sub>max</sub> на carbidopa. Тези по-ниски плазмени нива на carbidopa нямат клинично значение.



### Разпределение

Levodopa се прилага едновременно с carbidopa, който е декарбоксилазен инхибитор и повишава бионаличността и понижава клирънса на levodopa. Клирънсът и обема на разпределение на levodopa/ е 0,3 l/час/kg и 0,9 – 1,6 l/kg респективно, когато се приема едновременно с декарбоксилазен инхибитор. Протеиновото свързване на levodopa в плазмата е незначително. Levodopa не се акумулира в плазмата.

### Метаболизъм и елиминиране

Елиминационният полуживот на levodopa е приблизително 1-2 часа. Levodopa се елиминира напълно чрез метаболизъм и формираните метаболити се екскретират главно чрез урината. Известни са 4 метаболитни пътя, като декарбоксилазния е преобладаващ за Levodopa, когато е приложен без ензимен инхибитор. Когато Levodopa се прилага заедно с carbidopa, декарбоксилазния ензим е инхибиран така, че метаболизма през catechol-O-methyl-transferase (COMT) се превръща в доминиращ метаболитен път.

## **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Проучвания при животни във връзка с безопасността и токсичността след повторно приложение, проучвания за мутагенност и канцерогенност показват, че не съществува особен риск за хора. В експериментите при зайци за репродуктивна токсичност и в двата варианта – само Levodopa и комбинация от levodopa/carbidopa, причиняват висцерални и скелетни малформации.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

#### Сърцевина на таблетката

Fumaric acid, Hypromellose, Sodium stearyl fumarate, Silica colloidal anhydrous, Quinoline yellow (E104).

#### Обвивка на таблетката

Hypromellose, Iron oxide yellow (E172), Iron oxide red (E 172), Titanium dioxide (E 171), Macrogol 6000.

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са известни.



**6.3. Срок на годност**

48 месеца (4 години).

**6.4. Специални условия на съхранение**

Не се изискват специални условия на съхранение.

**6.5. Данни за опаковката**

Алуминий/Алуминиеви блистери x 25, x 30, x 60, x 100 таблетки с удължено освобождаване.

**6.6. Препоръки при употреба**

Да се съхранява на място недостъпно за досега и погледа на деца.  
По лекарско предписание.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Teva Pharma BV,  
Industrieweg 23,  
P.O.Box 217,  
3640 AE Mijdrecht  
The Netherlands

**8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт  
(подновяване на разрешението)**

**10. Дата на (частична) актуализация на текста**

