

**STALEVO®**

**ФИЛМ ТАБЛЕТКИ**

50 mg/12.5 mg/ 200 mg

**Кратка характеристика на продукта**

Вид документ:	Кратка характеристика
Статус на документа:	Окончателен
Дата на последната редакция:	30.05.2005
Брой страници:	15



## 1. Име на лекарствения продукт

STALEVO® 50 mg/ 12.5 mg / 200 mg film-coated tablets

## 2. Качествен и количествен състав

Всяка таблетка съдържа 50 mg levodopa, 12.5 mg carbidopa и 200 mg entacapone. За помощните вещества вж. 6.1.

## 3 Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

Кафяво-червени или сиво-червени, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, с надпис от едната страна "LCE 50".

## 4 Клинични характеристики

### 4.1 Терапевтични показания

STALEVO® е показан при терапия на пациенти с болест на Паркинсон и моторни флукутации в резултат от феномен на изчерпване на дозата, които не е възможно да бъдат овладени чрез терапия с леводопа/допадекарбоксилазен инхибитор (ДДК).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Всяка таблетка се приема перорално с или без храната (вж. 5.2). Една таблетка съдържа еднократна терапевтична доза и таблетките могат да се приемат само цели.

Оптималната дневна дозировка трябва да бъде определена чрез внимателно титриране на леводопа при всеки пациент. За предпочитане е дневната доза да се оптимизира като се използва една от трите дозови форми на лекарствения продукт (50/12.5/200mg, 100/25/200mg или 150/37.5/200 mg levodopa/carbidopa/entacapone).

Необходимо е пациентите да бъдат инструктирани да взимат само по една таблетка STALEVO® всеки път. При пациентите, приемащи по-малко от 70-100 mg карбидопа на ден е по-вероятно да възникнат гадене и повръщане. Тъй като клиничният опит с обща дневна доза над 200 mg карбидопа е ограничен, максималната препоръчвана дневна доза ентакапон е 2000 mg и следователно максималната дневна доза STALEVO® е 10 таблетки.

Обикновено STALEVO® се предписва на пациенти, които се лекуват със съответните дози с нормално освобождаване леводопа / ДДК инхибитор и ентакапон.

*Как да се премине от леводопа / ДДК инхибитор и ентакапон таблетки на STALEVO®?*

А. Пациентите, които до този момент се лекуват с ентакапон и леводопа/ ДДК инхибитор таблетки с нормално освобождаване в дози, равни на някоя от предлаганите дозови форми STALEVO® могат директно да преминат на съответната доза STALEVO®. Например, ако пациентът приема таблетки от 50/12.5 mg леводопа/карбидопа с една таблетка ентакапон от 200 mg, четири пъти дневно, той може да взима една таблетка STALEVO® от 50/12.5/200 mg също четири пъти дневно вместо дозите леводопа/карбидопа и ентакапон.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 13032/18.05.06

695/25.04.06 *Мелев*



*Б.* Когато се иницира терапия със STALEVO® при пациенти, лекувани с ентакапон и леводопа/карбидопа в дози не равни на STALEVO® от 50/12.5/200 mg (STALEVO® от 100/25/200 mg или STALEVO® от 150/37.5/200 mg), тогава дозировката на STALEVO® следва да бъде внимателно титрирана с цел оптимален терапевтичен отговор. В началото STALEVO® трябва да съответства колкото се може по-точно на общата дневна доза леводопа, приемана към този момент.

*В.* Когато се иницира терапия със STALEVO® при пациенти, които към този момент се лекуват с леводопа/бензеразид със стандартно освобождаване, е необходимо да се преустанови приема на леводопа/бензеразид предишната вечер и да се започне STALEVO® на следващата сутрин. Началната доза STALEVO® трябва да осигурява същото или малко по-високо (10-15 %) количество леводопа.

*Как да се иницира терапия с STALEVO® при пациенти, които не приемат ентакапон?*

Започването на терапия със STALEVO® може да се има предвид при съответстващи на лечението към дадения момент дози при някои пациенти с болест на Паркинсон и двигателни флукутации в резултат от феномен на изчерпване на дозата, които не са овладени чрез терапия с леводопа/ДДК инхибитор със стандартно освобождаване. Все пак не се препоръчва директно преминаване от леводопа/ДДК инхибитор на STALEVO® при пациенти с дискинезии или дневна доза леводопа над 800 mg. При такива пациенти се препоръчва за се започне терапия с ентакапон като отделно лекарство (ентакапон таблетки) и да се адаптира дозата на леводопа, ако е необходимо, преди започване на терапия със STALEVO®.

Ентакапон усилва ефектите на леводопа. Ето защо може да се наложи, особено при пациенти с дискинезии, да се намали дозата на леводопа с 10-30% през първите дни или седмици от започване на терапията със STALEVO®. Дневната доза леводопа може да бъде понижена като се увеличат интервалите между приемите и/или като се понижи количеството леводопа при всеки прием, според клиничното състояние на пациента.

*Адаптиране на дозата по време на терапевтичния курс.*

Когато е необходимо по-голямо количество леводопа, се препоръчва да се увеличи честотата на приемите и/или алтернативна доза STALEVO®, в рамките на препоръчваните дозировки.

Когато е необходимо по-малко количество леводопа, общата дневна доза STALEVO® трябва да бъде намалена или чрез намаляване на честотата на приемите като се увеличи интервала между тях, или чрез преминаване към по-ниска дозова форма STALEVO®.

Ако се прилагат други лекарства, съдържащи леводопа едновременно със STALEVO®, е необходимо да се следват препоръките за максималните дозировки.

Прекратяване на терапията със STALEVO®: В случай, че се прекрати терапията със STALEVO® (леводопа/карбидопа/ентакапон) и пациентът премине на лечение с леводопа/ДДК инхибитор без ентакапон е необходимо да се пригоди дозировката на антипаркинсоновите лекарства, особено на леводопа, за да се достигне достатъчно ниво на контрол върху симптомите.

Деца и подрастващи: Безопасността и ефикасността на STALEVO® при пациенти под 18 години не е установена. Поради тази причина не се препоръчва употреба на лекарствения продукт при пациенти под 18-годишна възраст.



Пациенти в напреднала възраст: Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Чернодробни нарушения: Препоръчва се STALEVO® да се прилага с особено внимание при пациенти с леки до умерени чернодробни нарушения. Може да се наложи понижение на дозата (вж. 5.2.б).

Бъбречна недостатъчност: Бъбречната недостатъчност не оказва влияние върху фармакокинетиката на ентакапон. Не са провеждани специални клинични проучвания на леводопа и карбидопа при пациенти с бъбречна недостатъчност, поради тази причина пациентите с тежки бъбречни увреждания, които се лекуват със STALEVO® трябва да бъдат мониториращи, в това число и тези на хемодиализа (вж. 5.2.б).

### 4.3 Противопоказания

- Данни за свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества.
- Тежка чернодробна недостатъчност.
- Закритоъгълна глаукома.
- Феохромоцитом.
- Едновременна употреба на STALEVO® с неселективни (MAO-A и MAO-B) моноаминоксидазни инхибитори (напр. phenelzine, tranylcypromine).
- Едновременна употреба на селективен MAO-A инхибитор и селективен MAO-B инхибитор (вж. 4.5).
- Анамнеза на невролептичен малигнен синдром (НМС) и/или нетравматична рабдомиолиза.

### 4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба

- STALEVO® не се препоръчва за лечение на фармакогенни екстрапирамидни реакции.
- STALEVO® трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с тежки сърдечносъдови или белодробни заболявания, бронхиална астма, бъбречни, чернодробни или ендокринни заболявания или анамнеза за пептична язва или конвулсии.
- При пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, които имат остатъчна предсърдна нодална аритмия или камерна аритмия, е необходимо да се мониторира сърдечната функция с особено внимание по време на периода на първоначално приспособяване на дозата.
- Всички пациенти, които приемат STALEVO® трябва да бъдат внимателно мониториращи за развитие на промени в мисленето, депресия със суицидни тенденции и други сериозни прояви на антисоциално поведение. Пациентите с минали или настоящи психози да бъдат лекувани внимателно.
- Едновременното прилагане с антипсихотици, блокиращи допаминовите рецептори, особено антагонисти на D<sub>2</sub>-рецепторите, трябва да се провежда при особено внимание и строг мониторинг за загуба на антипаркинсоновия ефект или влошаване на симптомите на болестта.



- Пациенти с хронична откритоъгълна глаукома могат да бъдат лекувани със STALEVO® с внимание, при условие, че вътреочното налягане е добре контролирано и пациентът се наблюдава внимателно за повишение в стойностите на вътреочното налягане.
- STALEVO® може да индуцира ортостатична хипотония. Поради тази причина STALEVO® трябва да се назначава с особено внимание на пациенти, които приемат и други лекарствени продукти, които може да причинят ортостатична хипотония.
- Ентакапон, едновременно прилаган с леводопа се свързва със сънливост и епизоди на внезапно заспиване при пациенти с болест на Паркинсон и поради тази причина е необходимо особено внимание по време на шофиране и работа с машини (вж. също 4.7).
- В хода на клинични проучвания, нежеланите допаминергични ефекти, напр. дискинезия, са по-чести при пациенти, които са приемали едновременно ентакапон и допаминергични агонисти (като bromocriptine), selegiline или amantadine, в сравнение с тези, които са получавали плацебо с тази комбинация. Дозите на другите антипаркинсонови лекарства може да се наложи да бъдат променени при преминаване на терапия със STALEVO® при пациенти, които към този момент не са лекувани с ентакапон.
- Рядко при пациенти с болест на Паркинсон се наблюдава вторична рабдомиолиза в резултат на тежки дискинезии или невролептичен малигнен синдром (НМС). Поради тази причина, всяко рязко понижение на дозата или спиране на приема на леводопа, трябва да бъде обмислено внимателно, особено при пациенти, които приемат и невролептици. НМС, с рабдомиолиза и хипертермия се характеризира с двигателни симптоми (ригидност, миоклонус, тремор), промяна в психичното състояние (напр. тревожност, обърканост, кома), хипертермия, вегетативни нарушения (тахикардия, нестабилно кръвно налягане) и повишени серумни нива на креатинин фосфокиназата. В отделни случаи може да се проявят само някои от тези симптоми и/или находки. Ранната диагностика е от съществено значение за адекватното овладяване на НМС. При рязко спиране на антипаркинсоновата терапия е докладван синдром, подобен на НМС, протичащ с мускулна ригидност, повишена телесна температура, промени в психиката и повишени серумни нива на креатинин фосфокиназата. При контролирани проучвания след рязко спиране на терапията с ентакапон не са докладвани нито НМС, нито рабдомиолиза във връзка с прилагането на ентакапон. След пускането на ентакапон на пазара, са докладвани изолирани случаи на невролептичен малигнен синдром, особено след рязко понижение на дозата или спиране на ентакапон и другите допаминергични лекарства. При необходимост, замяната на STALEVO® с леводопа/ ДДК инхибитор без entacapone или друго допаминергично лекарство трябва да става постепенно и е възможно да се наложи повишение на дозата леводопа.
- Ако се налага обща анестезия, STALEVO® може да се прилага, ако е възможно пациентът да приема течности и лекарства през устата. Ако се наложи терапията да бъде временно прекъсната, лечението със STALEVO® може да се възобнови веднага след като е възможно лекарството да се приема перорално в същите дневни дози, както преди.
- При продължителна терапия се препоръчва периодична оценка на чернодробната, сърдечносъдовата и бъбречната функция, както и на хемопоезата



- При пациенти, изпитващи диария се препоръчва проследяване на теллото с цел да се избегне потрнциална силна загуба на телло.
- STALEVO® съдържа захароза и поради тази причина, пациентите с редки наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захаразо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

*Други антипаркинсонови лекарства:* До момента няма данни за взаимодействия, които да изключат възможността за едновременна употреба на стандартна антипаркинсонова терапия и STALEVO®. Ентакапон във високи дози може да окаже влияние на резорбцията на карбидопа. Все пак, не се наблюдава взаимодействие с карбидопа при следване на препоръчаната терапевтична схема (200 mg ентакапон до 10 пъти дневно). Взаимодействията между ентакапон и селегилин са били изследвани в хода на многодозови проучвания при пациенти с болест на Паркинсон, лекувани с леводопа/ ДДК инхибитор и взаимодействие не е установено. Когато слегилин се прилага едновременно със STALEVO®, дневната му доза не бива да надвишава 10 mg.

Повишено внимание се изисква, когато следните активни вещества се прилагат едновременно с леводопа:

*Антихипертензивни лекарства:* Симптоматична постурална хипотония може да възникне, когато се добави леводопа при пациенти, които вече приемат антихипертензивни лекарствени продукти. Може да се наложи промяна в дозата на антихипертензивния продукт.

*Антидепресанти:* Докладвани са редки случаи на хипертония и дискинезия при едновременна употреба на трициклични антидепресанти и леводопа/карбидопа. Взаимодействията между енакапон и имипрамин, и между ентакапон и моклобемид са били изследвани при проучвания с еднократна доза при здрави доброволци. Не са установени фармакодинамични взаимодействия. Значителен брой пациенти с болест на Паркинсон са били лекувани с комбинация от леводопа, карбидопа и ентакапон с няколко активни вещества, включващи MAO-A инхибитори, трициклични антидепресанти, инхибитори на обратното захващане на норадреналин (като дезипрамин, мапротилин и венлафаксин) и лекарствени продукти, които се метаболизират чрез COMT (напр. аналози на катехол, пароксетин). Не са наблюдавани фармакодинамични взаимодействия. Все пак е необходимо повишено внимание, когато тези лекарства се прилагат едновременно със STALEVO® (вж. още 4.3 и 4.4).

*Други фармакологично активни вещества:* рецепторните антагонисти на допамин (напр. някои антипсихотици и антимииметици), фенитоин и папаверин е възможно да намалят терапевтичния ефект на леводопа. Пациентите, които приемат такива лекарства със STALEVO® трябва да бъдат внимателно мониторирани за загуба на терапевтичен отговор.

Поради афинитета на ентакапон *in vitro* към цитохром P450 2C9 (вж. 5.2). STALEVO® може да окаже влияние върху вещества, чийто метаболизъм зависи от тези изоензими, като напр. S-warfarin. Все пак в хода на проучване на взаимодействието при здрави доброволци, ентакапон не променя плазмените нива на S-warfarin, докато AUC при R-warfarin нараства средно с 18% [Cl<sub>90</sub> 11-26%]. INR стойностите нарастват средно с 13%



[Cl<sub>90</sub> 6-19%]. По този начин се препоръчва контрол върху INR, когато се инициира терапия със STALEVO® при пациенти на терапия с варфарин.

*Други форми на взаимодействие:* Тъй като леводопа се конкурира с някои амнокиселини, резорбцията на STALEVO® може да бъде нарушена при някои пациенти с голямо количество протеини в диетата.

Леводопа и ентакапон могат да образуват хелатни комплекси с желязо в гастроинтестиналния тракт. Ето защо приема на STALEVO® и лекарствата, съдържащи желязо трябва да бъде разделен от поне 2-3 часа интервал (вж. 4.8).

STALEVO® може да се приема от пациенти с болест на Паркинсон, които приемат витаминни продукти, съдържащи pyridoxine hydrochloride (витамин B6).

*In vitro характеристики:* Ентакапон се свързва с човешкия албумин в място II, където се свързват и някои други лекарства, в това число diazepam и ibuprofen. Според *in vitro* проучванията, не се очаква значително изместване на терапевтичните концентрации на тези лекарства. До момента липсват данни за подобни взаимодействия.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчни данни за употребата на комбинацията от леводопа/карбидопа/ентакапон при бременни жени. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност на отделните компоненти (вж. 5.3). Потенциалният риск за човека е неизвестен. STALEVO® не бива да се използва по време на бременност, освен ако потенциалните ползи за майката не превишават рисковете за плода.

Леводопа се екскретира с майчиното мляко. Има данни, че лактацията се потиска при терапия с леводопа. Карбидопа и ентакапон се екскретират с млякото при животните, но не е извещано дали се екскретират в човешкото мляко. Безопасността на леводопа, карбидопа или ентакапон не е известна при бебета. Жените не бива да кърмят по време на терапия със STALEVO®.

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

Леводопа, карбидопа и ентакапон в комбинация може да причинят замаяност и симптоматичен ортостатизъм. Ето защо е необходимо повишено внимание при шофиране и работа с машини.

Пациентите, лекувани със STALEVO®, които изпитват сънливост и епизоди на внезапно заспиване, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не упражняват дейности, в които липсата на внимание би могла да ги изложи на риск от сериозно нараняване или смърт (напр. работа с машини), докато тези епизоди не отшумят (вж. 4.4).

#### 4.8 Нежелани ефекти

В този раздел са описани нежеланите реакции, докладвани за леводопа/карбидопа и за ентакапон в комбинация с леводопа/ДДК инхибитор.

##### Леводопа/карбидопа

Нежеланите ефекти, които настъпват при употребата на леводопа/карбидопа се дължат на фармакологичната активност на допамин върху ЦНС. Тези реакции може да



бъдат намалени чрез понижаване на дозата на леводопа. Най-честите нежелани реакции са дискинезии, в това число хореоформени, дистонични и други неволеви движения. Неволевите мускулни потрепвания и блефароспазм може да се считат като ранен признак за необходимост от понижаване на дозата леводопа. Гадене, също свързано с повишена допаминергична активност, е честа нежелана реакция, причинена от леводопа/карбидопа.

Други нежелани реакции, свързани с терапията с леводопа/карбидопа са психични промени, включително параноидни мисли и психотични епизоди; депресия с или без развитие на суицидност; когнитивни нарушения. Прибавянето на ентакапон към терапията с леводопа/ ДДК инхибитор, carbidopa или benserazide т.е. иницирането на терапия със STALEVO® при пациенти, нелекувани с ентакапон, може да утежни някои от тези ментални промени.

По-рядко срещани нежелани реакции на леводопа/карбидопа са неправилен сърдечен ритъм и/или палпитации, епизоди на ортостатична хипотония, епизоди на брадикинезия ("on-off" феномен), анорексия, повръщане, гадене и сънливост.

Гастро-интестинално кървене, развитие на дуоденална язва, хипертония, флебити, левкопения, хемолитична и нехемолитична анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоза, болки в гръдния кош, диспнея и парестезия се появяват рядко при терапия с леводопа/карбидопа.

Рядко се съобщава за конвулсии при леводопа/карбидопа, като причинно-следствена връзка с леводопа/карбидопа не е била установена.

Други нежелани ефекти са били докладвани при леводопа, и по тази причина може да са потенциални нежелани ефекти на STALEVO®. Те включват:

*Метаболизъм и смущения в храненето:* Покачване или загуба на тегло, едема.

*Психиатрични смущения:* Обърканост, безсъние, кошмари, халюцинации, налудности тревожност, възбуда, еуфория.

*Смущения в нервната система:* Атаксия, скованост, повишен тремор на ръцете, неволево потрепване на мускулите, мускулни крампи, тризмус, активиране на латентен синдром на Хорнър. Също така падания и нарушения в походката са възможни нежелани реакции.

*Зрителни нарушения:* Диплопия, замъглено виждане, дилатирани зеници, окулогирични кризи.

*Гастро-интестинални смущения:* Сухота в устата, кисел вкус, сиалорея, дисфагия, бруксизъм, хълцане, болки в корема и неразположение, запек, диария, метеоризъм, усещане за парене на езика.

*Нарушения на кожата и подкожните тъкани:* Зачервяване, повишено пототделяне, тъмна пот, обрив, косопад.

*Бъбречни смущения и смущения в пикочната система:* Задръжка на урина, инконтиненция на урина, тъмна урина, приапизъм.

*Други:* Слабост, припадане, умора, главоболие, загрубяване на гласа, неразположеност, горещи вълни, чувство на стимулиране, затруднено дишане, невролепичен малигнен синдром, злокачествена меланома.

Entacapone





Най-честите нежелани реакции, дължащи се на ентакапон се свързват с повишената допаминергична активност и се появява най-често в началото на лечението. Понижението на дозата на леводопа понижава тежестта и честотата на реакциите. Другият голям клас от нежелани реакции са гастроинтестиналните симптоми, включващи напр. гадене, повръщане, коремна болка, констипация и диария. Урината може да промени оцветяването и в червеникаво-кафяво от ентакапон, но това явление е безвредно.

Следните нежелани реакции, изброени в Табл. 1, са били наблюдавани както в хода на клинични проучвания с ентакапон, така и след пускането му на пазара като комбинирана терапия с леводопа / ДДК инхибитор.

Табл. 1. Нежелани реакции

<b>Психиатрични нарушения</b> Чести: Инсомния, халюцинации, обърканост, паронирия Много редки: Тревожност
<b>Нарушения в ЦНС</b> Много чести: Дискинезия Чести: Утежняване на паркинсонизма, замаяност, дистония, хиперкинезия.
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> Много чести: Гадене Чести: Диария, коремна болка, сухота в устата, констипация, повръщане Много редки: Анорексия
<b>Хепато-билиарни нарушения</b> Редки: Отклонения във функционалните тестове за чернодробна функция
<b>Нарушения на кожата и подкожните тъкани.</b> Редки: Еритематоиден или макулопапуларен обрив Много редки: Уртикария
<b>Нарушения на пикочополовата система и състояния в мястото на прилагане</b> Много чести: Промяна в оцветяването на урината Много редки: Загуба на телло
<b>Общи нарушения</b> Чести: Умора , повишено потене
<b>Вторични прояви - събития</b>



Чести:	Падания
--------	---------

\*Нежеланите реакции са класифицирани според честотата, от най-честите към по-редките, според следната конвенция: Много чести ( $>1/10$ ; чести ( $1>100, <1/10$ ); нечести ( $>1/1000, <1/100$ ); редки ( $>1/10000, <1/1000$ ), много редки ( $<1/10000$ ), в това число изолирани случаи.

Докладвани са изолирани случаи на хепатит с холестатични прояви.

Ентакапон в комбинация с леводопа се свързва с изолирани случаи на повишена сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване.

Изолирани случаи на НМС са били докладвани след рязко понижение на дозата или спиране на ентакапон или други допаминергични лекарства.

Били са докладвани изполирани случаи на рабдомиолиза.

#### Лабораторни тестове

Следните лабораторни отклонения са били докладвани при терапия с леводопа/карбидопа и поради тази причина следва да бъдат очаквани при пациенти, лекувани със STALEVO®:

Често, нивата на азотните тела в кръвта, креатинин и пикочна киселина са по-ниски по време на приема на леводопа и карбидопа, в сравнение с леводопа самостоятелно. Преходните отклонения включват повишени стойности на урея в кръвта, АСАТ, АЛАТ, ЛДХ, билирубин и алкалната фосфатаза.

Докладвани са понижен хемоглобин, хематокрит, повишени серумни нива на глюкоза и белите кръвни клетки, бактерии и кръв в урината.

Докладвани са позитивни резултати от тест на Coomb, както за леводопа/карбидопа, така и за леводопа самостоятелно, но хемолитична анемия възниква изключително рядко.

Комбинацията леводопа/карбидопа може да предизвика фалшив положителен резултат, когато се използват тест-ленти за изследване на кетони в урината, като тази реакция не се изостря от загряване на пробата до кипене. Употребата на глюкооксидазни методи може да предизвика флашиви отрицателни резултати за глюкозурия.

## 4.9 Предозиране

Не са докладвани случаи на предозиране.

При остро предозиране със STALEVO® се реагира подобно на остро предозиране с леводопа. Пиридоксин, все пак, не е ефективен като антидот за действието на STALEVO®. Препоръчва се хоспитализация, общи поддържащи мерки, незабавно промиване на стомаха и неколкократно дози медицински въглен за известно време. Това може да ускори елиминирането на ентакапон в частност чрез намаляване на абсорбцията / реабсорбцията от стомашночревния тракт. Внимателно да се наблюдава функционалното състояние на дихателната, кръвоносната и бъбречната системи, да се вземат мерки при необходимост. Да се предприеме мониториране на



ЕКГ и пациентът внимателно да се следи за евентуална поява на аритмии. Ако е необходимо да се назначи подходяща антиаритмична терапия. Да се има в предвид възможността пациентът да е погълнал и други активни вещества заедно с STALEVO®. Не е известна ролята на диализата при лечение на предозиране.

## 5 Фармакологични свойства

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови допаминергични лекарства.

АТС-код: N04BA03

Според съвременните схващания, симптомите на болестта на Паркинсон се свързват с изчерпване на допамина в *corpus striatum*. Допаминът не преминава кръвомозъчната бариера. Леводопа, прекурсорът на допамин, преминава кръвомозъчната бариера и облекчава симптомите на заболяването. Тъй като леводопа се метаболизира в голяма степен в периферията, само малка част от приетата доза достига ЦНС, ако леводопа се прилага без метаболитни ензимни инхибитори.

Карбидопа и бензеразид са периферни ДДК инхибитори, които понижават периферния метаболизъм на леводопа до допамини по този начин по-голямо количество леводопа достига мозъка. Когато декарбоксилирането на леводопа е понижено чрез прием на ДДК инхибитор може да се прилагат по-ниски дози леводопа и появата на нежелани реакции, като гадене, също е занижена.

С инхибирането на декарбоксилазата от ДДК инхибитор, COMT остава основният периферен метаболитен път, катализиращ превръщането на леводопа в 3-о-метилдопа (3-ОМД), потенциално вреден метаболит на леводопа. Ентакапон е обратим, специфичен и действащ главно в периферията COMT-инхибитор, който е създаден за едновременно приложение с леводопа. Ентакапон забавя клирънса на леводопа от кръвния ток, като по този начин се повишава AUC във фармакокинетичния профил на леводопа. Следователно киничният отговор към всяка доза леводопа е усилен и удължен.

Данните за терапевтичните ефекти на STALEVO® се основават на две фаза III двойно слепи клинични проучвания при 376 пациенти с болест на Паркинсон с моторни флукутации вследствие от феномена на изчерпване на дозата, приемали ентакапон или плацебо с всяка доза леводопа/ДДК инхибитор. Ежедневно момента на изчерпване на дозата ("ON time") е бил записван в домашните дневници на пациентите. При първото проучване ентакапон повишава времето до изчерпване на дозата с 1h 20 min (CI<sub>95%</sub> 45 min, 1h 56 min) спрямо изходното ниво. Това съответства на увеличение от 8.3% в съотношението на времето до изчерпване на дозата. Съответно, намалението на "OFF time" периода е 24% при групата на ентакапон и 0% при групата на плацебо. При второто проучване средното съотношението на времето до изчерпване на дозата нараства с 4.5% (CI<sub>95%</sub> 0.93%, 7.97%) спрямо изходното ниво. Това съответства на средно увеличение на времето до изчерпване на дозата с 35 min. Съответно "OFF time" намалява с 18% при ентакапон и 5% при плацебо. Тъй като ефектите на таблетките STALEVO® са еквивалентни на ефектите на 200 mg таблетки ентакапон приемани едновременно с лекарства леводопа/карбидопа със стандартно освобождаване в съответните дози, тези резултати са приложими и за описване на ефектите на STALEVO®.



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### а) Общи характеристики на активните вещества

#### Абсорбция/разпределение

Има значителни между- и вътреиндивидуални различия в абсорбцията на леводопа, карбидопа и ентакапон. Леводопа и ентакапон бързо се абсорбират и елиминират. Карбидопа се абсорбира и елиминира малко по-бавно от леводопа. Когато се приема самостоятелно, без другите две активни вещества, бионаличността на леводопа е 15-33%, на карбидопа 40-70% и на ентакапон 35% след перорален прием на доза от 200 mg. Храни, богати на големи количества неутрални аминокиселини е възможно да забавят или редуцират абсорбцията на леводопа. Храната не засяга в значителна степен абсорбцията на ентакапон. Обемът на разпределение за леводопа ( $V_d$  0.36-1.6l/kg) и ентакапон ( $V_{d_{ss}}$  0.27 l/kg) е сравнително малък, докато за карбидопа липсват данни.

Леводопа се свързва с плазмените протеини в малка степен едва около 10-30%, както и карбидопа - приблизително 36%, докато ентакапон се свързва в значителна степен с плазмените протеини (около 98%), главно със серумния албумин. В терапевтични концентрации ентакапон не измества в значителна степен свързаните активни вещества (напр. варфарин, салицилова киселина, фенилбутазон или диазепам), нито пък бива изместван в значителна степен от някои от тези лекарства в терапевтични или по-високи концентрации.

#### Метаболизъм и елиминиране

Леводопа се метаболизира в голяма степен до различни метаболити. Главните метаболитни пътища са: декарбоксилиране от допадекарбоксилазата (ДДК) и о-метиране от катехол-о-метилтрансферазата (COMT). Карбидопа се метаболизира до два основни метаболита, които се екскретират с урината като глюкурониди и неконюгирани компоненти. 30% от карбидопа се екскретира в непроменен вид с урината.

Ентакапон се метаболизира почти напълно преди екскрецията с урината (10-20%) и чрез жлъчката/фецеса (80-90%). Главният метаболитен път е глюкурониране на ентакапон и активния му метаболит, *cis*-изомер, който е приблизително 5% от общия плазмен обем.

Тоталният клирънс на леводопа е в рамките на 0.55-1.38 l/kg/h, а за ентакапон е в рамките на 0.70 l/kg/h. Времето на полуживот е от 0.6 до 1.3 часа за леводопа, 2-3 часа за карбидопа и 0.4-0.7 часа за ентакапон, при самостоятелното им прилагане.

Поради краткия елиминационен полуживот, не се получава кумулиране на леводопа или ентакапон при многократно прилагане.

Данни от *in vitro* проучвания, с препарати от човешки чернодробни микросоми показват, че ентакапон инхибира цитохром P450 2C9 ( $IC_{50}$  ~4  $\mu$ M). Ентакапон показва в ниска степен или липса на инхибиране на другите типове P450 изоензими (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A и CYP2C19) (Вж. 4.5).



## б) Характеристики при пациенти

Пациенти в напреднала възраст: Когато се прилага в отсъствие на карбидопа и ентакапон, леводопа има по-голяма степен на абсорбция и елиминирането при пациенти в напреднала възраст е по-бавно, отколкото при млади индивиди. Все пак, в комбинация с карбидопа и леводопа е подобна при млади индивиди и пациенти в напреднала възраст, но AUC е 1.5 пъти по-голяма при пациенти в напреднала възраст поради понижената ДДК активност и по-нисък клирънс поради възрастта. Няма значителни различия в AUC на карбидопа или ентакапон между по-млади (45-64 години) и по-възрастни (65-75 години) пациенти.

Пол: Бионаличността на леводопа е значително по-висока при жени, отколкото при мъже. При фармакокинетични проучвания със STALEVO® бионаличността на леводопа е по-висока при жени, отколкото при мъже, поради разликите в теглото. Няма разлика в бионаличността обусловена от пола при карбидопа и ентакапон.

Чернодробни нарушения: Метаболизмът на ентакапон се забавя при пациенти с леко до умерено чернодробно нарушение (клас А и Б по Child-Pugh), което води до повишени нива на плазмената концентрация на ентакапон във фазите на абсорбция и елиминиране (вж. 4.2 и 4.3). Не са провеждани клинични проучвания на фармакокинетиката на карбидопа и леводопа при пациенти с чернодробни нарушения, все пак се препоръчва STALEVO® да се прилага с повишено внимание при пациенти с леки до умерени чернодробни нарушения.

Бъбречни нарушения: Бъбречните нарушения не оказват влияние върху фармакокинетиката на ентакапон. Не са долаждани клинични проучвания върху фармакокинетиката на карбидопа и леводопа при пациенти с бъбречни нарушения. Все пак се препоръчва да се разгледа възможността за по-дълъг интервал между дозите STALEVO® при пациенти на хемодиализа (вж. 4.2)

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за леводопа, карбидопа и ентакапон, изследвани по отделно и в комбинация, не свидетелстват за особен риск за хората, основавайки се на конвенционални фармакологични проучвания на безопасността, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. В проучвания на токсичността на ентакапон при многократно прилагане, се наблюдава анемия, вероятно поради хелиращите свойства на ентакапон. По отношение на репродуктивната токсичност на ентакапон, се наблюдава понижено тегло на плода, и леко забавяне на костното развитие при зайци, подложени на системно излагане в терапевтични дози. Както леводопа, така и комбинацията от леводопа и карбидопа са предизвикали висцерални и скелетни малформации при зайци.

## 6 Фармацевтични особености

### 6.1 Списък на помощните вещества

Таблетна маса:

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

Maize starch



Mannitol (E421)  
Povidone K30 (E1201)

*Филм покритие:*

Glycerol 85% (E422)  
Hyromellose  
Magnesium stearate  
Polysorbate 80  
Red iron oxide (E172)  
Sucrose  
Titanium dioxide (E171)  
Yellow iron oxide (E172)

## **6.2 Несъвместимости**

Няма

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия за съхранение**

Няма

## **6.5 Вид и състав на опаковката**

HDPE флакон с PP капачка

Опаковки: x 10, x 30, x 100 филм. табл.

## **6.6 Инструкции за употреба и съхранение**

Няма

## **7. Притежател на разрешението за употреба**

Novartis Pharma Services Inc.,

CH - 4056 Basel, Lichtstrasse 35, Switzerland

## **8. Производител**

Orion Corporation

Orionintie 1, FIN - 02200 Espoo, Finland



**9. Регистрационен номер**

20040106

**10. Дата на първа регистрация**

08.03.2004

**11. Дата на последната редакция на текста**

30.05.2005

**12. Представител на притежателя на разрешението за употреба в България**

Novartis Pharma Services Inc.  
София Бизнес Парк  
сграда 11, ет.1, Младост 4  
София 1715  
Тел: 02/976 98 28  
Факс: 02/976 98 29

