

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bascar, 25 mg + 100 mg, tabletki

Bascar, 25 mg + 250 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera karbidopę jednowodną w ilości odpowiadającej 25 mg karbidopy i 100 mg lewodopy.

Każda tabletki zawiera karbidopę jednowodną w ilości odpowiadającej 25 mg karbidopy i 250 mg lewodopy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Produkt leczniczy Bascar, 25 mg + 100 mg, ma postać jasnożółtych, okrągłych tabletek o średnicy 8 mm, z oznakowaniem „C” po jednej stronie i „19” po drugiej stronie tabletki.

Produkt leczniczy Bascar, 25 mg + 250 mg, ma postać jasnoniebieskich, okrągłych tabletek o średnicy 10,40 mm, z oznakowaniem „C” po jednej stronie i „20” po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie parkinsonizmu. Nie należy stosować produktu leczniczego do leczenia polekowych objawów pozapiramidowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Optymalną dawkę dobową karbidopy+lewodopy należy ustalać ostrożnie, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Stosunek substancji czynnych (karbidopy do lewodopy) w produkcie leczniczym Bascar wynosi 1:4 lub 1:10, co umożliwia precyzyjne ustalenie dawki dla każdego pacjenta.

W przypadku dawek niemożliwych do osiągnięcia lub niepraktycznych dla tego produktu leczniczego, dostępne są inne produkty lecznicze zawierające te substancje czynne.

Zalecenia ogólne

Badania wykazały, że obwodowa dopa-dekarboksylaza ulega całkowitemu zahamowaniu (wysyceniu) przez karbidopę podawaną w dawce od 70 do 100 mg na dobę. Pacjenci, którzy otrzymują niższą dawkę karbidopy są bardziej narażeni na wystąpienie nudności i wymiotów.

Podczas stosowania karbidopy+lewodopy, można jednocześnie stosować standardowe leki przeciw parkinsonizmowi, z wyjątkiem samej lewodopy, chociaż może być konieczne dostosowanie ich dawek.

Należy ściśle monitorować pacjentów w okresie dostosowywania dawki. U niektórych pacjentów wystąpienie ruchów mimowolnych, zwłaszcza kurczu powiek, jest przydatnym, wczesnym objawem, wskazującym na zastosowanie zbyt dużej dawki.

Pacjencie nieleczeni dotychczas lewodopą

Leczenie najkorzystniej jest rozpocząć od jednej tabletki produktu leczniczego Bascar, 25 mg + 100 mg, podawanej trzy razy na dobę. Schemat ten zapewnia podawanie 75 mg karbidopy na dobę. Dawkę można zwiększać codziennie lub co drugi dzień o jedną tabletkę produktu leczniczego 25 mg + 100 mg, w zależności od potrzeb, aż do dawki równej ośmiu tabletkom produktu Bascar, 25 mg + 100 mg na dobę.

Reakcję na produkt leczniczy obserwowano po upływie jednej doby, a niekiedy już po podaniu jednej dawki. W pełni skuteczne dawkowanie uzyskuje się w ciągu siedmiu dni leczenia, w porównaniu do tygodnia lub nawet miesiąca leczenia w przypadku stosowania samej lewodopy.

Pacjencie leczeni obecnie lewodopą

Aktualnie stosowany produkt leczniczy, zawierający lewodopę, należy odstawić na co najmniej 12 godzin (24 godziny w przypadku stosowania lewodopy w postaci o przedłużonym uwalnianiu) przed rozpoczęciem stosowania produktu Bascar. Najprostszym sposobem jest podanie pierwszej dawki produktu leczniczego Bascar po nocy, w trakcie, której nie podano lewodopy. Dawka produktu leczniczego Bascar powinna stanowić około 20% dotychczas stosowanej dawki dobowej lewodopy.

U pacjenta przyjmującego do tej pory mniej niż 1500 mg lewodopy na dobę, dawką początkową produktu leczniczego Bascar, 25 mg + 100 mg, jest jedna tabletka trzy lub cztery razy na dobę, w zależności od potrzeby pacjenta. Dla większości pacjentów stosujących więcej niż 1500 mg lewodopy na dobę, zalecana dawka początkowa to jedna tabletka produktu leczniczego Bascar, 25 mg + 250 mg trzy lub cztery razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące

Dawkowanie należy ustalić indywidualnie i dostosować stopniowo do reakcji na leczenie.

Jeśli pacjent wymaga zastosowania większej dawki lewodopy, leczenie należy zastąpić produktem leczniczym Bascar, 25 mg + 250 mg podawanym trzy lub cztery razy na dobę po jednej tabletce. W razie konieczności, dawkę można zwiększać o jedną tabletkę codziennie lub co drugi dzień, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 8 tabletek na dobę. Doświadczenia w stosowaniu dobowych dawek karbidopy większych niż 200 mg na dobę są ograniczone.

Pacjenci leczeni obecnie lewodopą z innym inhibitorem dekarboksylazy

W przypadku zmiany leczenia z połączenia lewodopy z innym inhibitorem dekarboksylazy na produkt leczniczy Bascar, należy zakończyć podawanie dotychczas stosowanego produktu leczniczego na co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem stosowania produktu Bascar. Należy rozpocząć od dawki produktu leczniczego Bascar, która zapewni taką samą ilość lewodopy, jaka była zawarta w dotychczas stosowanym produkcie leczniczym zawierającym połączenie lewodopy z innym inhibitorem dekarboksylazy.

Pacjenci leczeni innymi produktami leczniczymi przeciw parkinsonizmowi

Dostępne dane wskazują, że po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Bascar można kontynuować stosowanie innych leków przeciwparkinsonowskich, chociaż konieczne może być dostosowanie dawkowania zgodnie z zaleceniami podmiotu odpowiedzialnego.

Zalecana dawka maksymalna

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej ośmiu tabletek produktu leczniczego Bascar, 25 mg + 250 mg (2000 mg lewodopy i 200 mg karbidopy) lub Bascar, 25 mg + 100 mg, ponieważ doświadczenie w stosowaniu całkowitych dawek dobowych większych niż 200 mg karbidopy jest ograniczone. Dla pacjenta o wadze 70 kg dawka ta wynosi około 3 mg/kg mc. karbidopy i 30 mg/kg mc. lewodopy.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Bascar u pacjentów w wieku do 18 lat i nie należy go stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Bascar należy podawać ostrożnie pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby. Dawkę należy dostosować indywidualnie u każdego pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wpływ czynności nerek na klirens lewodopy/karbidopy jest ograniczony. Produkt leczniczy Bascar należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dawkę należy dostosować indywidualnie u każdego pacjenta.

Osoby w podeszłym wieku

Istnieje duże doświadczenie w stosowaniu tego produktu u osób w podeszłym wieku. Podane zalecenia wynikają z danych klinicznych uzyskanych z tych doświadczeń.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości i nie należy jej dzielić, ponieważ tabletki nie mają linii podziału.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie karbidopy+lewodopy z nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) i selektywnymi inhibitorami MAO typu A.

Podawanie tych inhibitorów należy przerwać na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia karbidopą+lewodopą. Można stosować karbidopę+lewodopę jednocześnie z podawanymi w zalecanych dawkach, selektywnymi inhibitorami MAO typu B (np. z selegiliny chlorowodorkiem) (patrz punkt 4.5).

Karbidopa+lewodopa jest przeciwwskazana u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania.

Ze względu na to, że lewodopa może uaktywnić rozwój czerniaka złośliwego, nie należy stosować jej u pacjentów z podejrzanymi, niezdiagnozowanymi zmianami skórnymi lub z czerniakiem złośliwym w wywiadzie.

Przeciwwskazane jest stosowanie produktu, jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów leczniczych o działaniu adrenergicznym, np. guz chromochłonny nadnerczy, nadczynność tarczycy, zespół Cushinga, ciężkie choroby układu sercowo-naczyniowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Karbidopa+lewodopa nie jest zalecana do leczenia polekowych objawów pozapiramidowych.

Choroby układu krążenia lub układu oddechowego

Karbidopę+lewodopę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężką chorobą układu krążenia lub oddechowego, astmą oskrzelową, chorobą nerek, wątroby lub endokrynologiczną, chorobą wrzodową w wywiadzie (ze względu na ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego).

Zawał mięśnia sercowego

Należy zachować ostrożność podczas podawania karbidopy+lewodopy pacjentom z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, u których utrzymują się przedsionkowe, węzłowe lub komorowe zaburzenia

rytmu serca. U tych pacjentów należy szczególnie uważnie monitorować czynność serca w okresie początkowego dostosowywania dawki.

Niedociśnienie ortostatyczne

Karbidopa+lewodopa mogą wywoływać niedociśnienie ortostatyczne. Dlatego, karbidopę+lewodopę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze, które mogą powodować niedociśnienie ortostatyczne.

Senność

Leczenie lewodopą wiązało się z występowaniem senności i napadami nagłego zasypiania. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki nagłego zasypiania podczas codziennych aktywności, w niektórych przypadkach bez świadomości lub objawów ostrzegawczych. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia takich objawów i zalecić zachowanie szczególnej ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn podczas leczenia lewodopą. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli u pacjenta występuje senność i (lub) epizody nagłego zasypiania. Ponadto, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia (patrz punkt 4.7).

Wszystkich pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia zaburzeń psychicznych, depresji z tendencjami samobójczymi i innych poważnych zachowań antyspołecznych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z aktualnie występującymi psychozami (patrz punkt 4.2).

Podobnie jak lewodopa, karbidopa+lewodopa może wywoływać ruchy mimowolne oraz zaburzenia psychiczne. Jeżeli u pacjentów leczonych lewodopą występowały w przeszłości nasilone ruchy mimowolne lub zaburzenia psychiczne, należy zachować szczególną ostrożność w okresie zmiany leczenia na karbidopę+lewodopę. Uważa się, że powodem występowania tych zaburzeń jest zwiększenie stężenia dopaminy w mózgu, które następuje po podaniu lewodopy, a zastosowanie karbidopy+lewodopy może wywołać nawrót tych zaburzeń.

U pacjentów leczonych wcześniej samą lewodopą mogą wystąpić dyskinezy, ponieważ zastosowanie karbidopy powoduje zwiększenie ilości lewodopy docierającej do mózgu, i w następstwie, zwiększenie wytwarzania dopaminy. W przypadku wystąpienia dyskinez może być konieczne zmniejszenie dawki.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Zgłaszano występowanie zespołu przypominającego złośliwy zespół neuroleptyczny, obejmujący sztywność mięśni, podwyższoną temperaturę ciała, zmiany psychiczne i zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej w surowicy po nagłym odstawieniu leków przeciwparkinsonowskich. Dlatego, należy uważnie obserwować pacjenta w razie nagłego zmniejszenia dawki lub zaprzestania podawania karbidopy+lewodopy, szczególnie, jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie neuroleptyki.

Zespół dysregulacji dopaminowej

Zespół dysregulacji dopaminowej (ang. *Dopamine Dysregulation Syndrome*, DDS) jest uzależnieniem prowadzącym do nadmiernego stosowania produktu, obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą+lewodopą. Przed rozpoczęciem leczenia należy ostrzec pacjenta i jego opiekunów o ryzyku DDS (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia kontroli impulsów

Pacjentów należy regularnie kontrolować, czy nie rozwijają się u nich zaburzenia kontroli impulsów. Pacjentów i ich opiekunów należy poinformować o możliwości wystąpienia u pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi zawierającymi lewodopę (w tym karbidopą+lewodopą) behawioralnych objawów zaburzeń kontroli impulsów, w tym patologicznej skłonności do hazardu, zwiększenia libido, nadmiernej aktywności seksualnej, kompulsywnego wydawania pieniędzy lub robienia zakupów, napadowego lub kompulsywnego objadania się. W razie wystąpienia powyższych objawów zaleca się dokonanie oceny prowadzonego leczenia.

Podczas jednoczesnego podawania leków przeciwpsychotycznych o właściwościach blokowania receptorów dopaminergiczne, zwłaszcza antagonistów receptora D₂, należy zachować ostrożność, a pacjenta uważnie obserwować w celu wykrycia zmniejszenia działania przeciwparkinsonowskiego lub pogorszenia objawów parkinsonizmu (patrz punkt 4.5).

Zależy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z drgawkami w wywiadzie.

Tak jak w przypadku leczenia samą lewodopą, podczas długotrwałej terapii należy przeprowadzać okresową ocenę czynności wątroby, układu krwiotwórczego, krążenia i czynności nerek.

Przewlekła jaskra z szerokim kątem przesączania

Pacjentów z przewlekłą jaskrą z szerokim kątem przesączania można leczyć karbidopą+lewodopą z zachowaniem ostrożności, pod warunkiem, że ciśnienie wewnątrzgałkowe jest dobrze kontrolowane, a pacjent jest uważnie kontrolowany w celu wykrycia zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas leczenia.

Znieczulenie ogólne

U pacjentów, u których istnieje konieczność przeprowadzenia znieczulenia ogólnego, karbidopę+lewodopę można podawać tak długo, dopóki pacjentowi wolno przyjmować doustnie płyny i leki. Jeśli leczenie trzeba na jakiś czas przerwać, podawanie lewodopy+karbidopy można wznowić w takiej samej dawce dobowej jak poprzednio, gdy tylko dozwolone będzie doustne przyjmowanie leków.

Czerniak

Badania epidemiologiczne wykazały, że u pacjentów z chorobą Parkinsona ryzyko rozwoju czerniaka jest większe niż w populacji ogólnej (około 2 do 6-krotnie większe). Nie wyjaśniono, czy ryzyko to wynika z samej choroby Parkinsona, czy z działania leków stosowanych w jej leczeniu. W związku z tym, należy zalecić pacjentom i ich opiekunom regularne kontrolowanie skóry w celu wykrycia zmian mogących wskazywać na rozwój czerniaka. Najlepszym rozwiązaniem byłoby okresowe kontrolowanie skóry przez osobę mającą doświadczenie w tym zakresie (np. dermatolog).

Badania laboratoryjne

Podczas stosowania karbidopy+lewodopy stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny i kwasu moczowego we krwi są często mniejsze niż podczas stosowania samej lewodopy. We krwi obserwowano przemijające nieprawidłowości, takie, jak zwiększone stężenie mocznika i bilirubiny we krwi oraz zwiększoną aktywność AspAT (SGOT), AlAT (SGPT), LDH i fosfatazy alkalicznej. Zgłaszano przypadki zmniejszenia hematokrytu, stężenia hemoglobiny, zwiększenia stężenia glukozy w surowicy oraz obecność białych krwinek, bakterii i krwi w moczu.

Zgłaszano przypadki dodatniego wyniku testu Coombsa, zarówno w przypadku karbidopy+lewodopy, jak i samej lewodopy.

Karbidopa+lewodopa może powodować fałszywie dodatni wynik badania ciał ketonowych w moczu za pomocą testu paskowego; zagotowanie próbki moczu nie wpływa na wystąpienie fałszywie dodatnich wyników. Zastosowanie metod z użyciem oksydazy glukozowej może dać fałszywie ujemne wyniki badania glikozurii.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli podczas leczenia karbidopą+lewodopą są stosowane jednocześnie następujące leki.

Leki przeciwnadciśnieniowe

U pacjentów stosujących leki przeciwnadciśnieniowe, dodanie do leczenia karbidopy+lewodopy może spowodować występowanie ortostatycznych spadków ciśnienia. Dlatego, może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego.

Leki przeciwdepresyjne

Istnieją nieliczne doniesienia o wystąpieniu działań niepożądanych, takich, jak nadciśnienie tętnicze i dyskinezy u pacjentów stosujących jednocześnie trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (patrz pierwszy paragraf punktu 4.3 Przeciwwskazania u pacjentów stosujących inhibitory MAO).

Leki przeciwcholinergiczne

Leki przeciwcholinergiczne mogą działać synergistycznie w stosunku do lewodopy, zmniejszając drżenie. Jednakże, jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać nieprawidłowe ruchy mimowolne. Leki przeciwcholinergiczne mogą zmniejszać skuteczność lewodopy przez opóźnianie jej wchłaniania. Może być konieczne dostosowanie dawki karbidopy+lewodopy.

Inhibitory COMT (tolkapon, entakapon)

Inhibitory katecholo-O-metylotransferazy (ang. *Catechol-O-Methyl Transferase*, COMT) stosowane jednocześnie z karbidopą+lewodopą mogą zwiększać biodostępność lewodopy. Może być konieczne dostosowanie dawki karbidopy+lewodopy.

Żelazo

Badania wykazały, że jednoczesne stosowanie siarczanu lub glukonianu żelaza i karbidopy+lewodopy może zmniejszać biodostępność karbidopy i (lub) lewodopy. Dlatego, należy zachować możliwe najdłuższy odstęp czasu między podawaniem karbidopy+lewodopy i preparatu żelaza.

Inne leki

Dotychczas nie stwierdzono występowania interakcji, które uniemożliwiałyby jednoczesne stosowanie standardowych leków przeciwparkinsonowskich.

Antagoniści receptorów dopaminowych D₂ (np. pochodne fenotiazyny, butyrofenonu i rysperydonu) oraz izoniazyd mogą zmniejszać działanie terapeutyczne lewodopy. Fenytoina i papaweryna mogą znosić korzystne działanie lewodopy u pacjentów z chorobą Parkinsona. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia zmniejszenia odpowiedzi na leczenie podczas jednoczesnego stosowania tych leków z karbidopą+lewodopą

Jednoczesne podawanie selegiliny i karbidopy+lewodopy może powodować ciężkie niedociśnienie ortostatyczne, które nie występuje podczas stosowania samej karbidopy+lewodopy (patrz punkt 4.3).

U niektórych pacjentów stosujących dietę bogatobiałkową wchłanianie lewodopy może być zaburzone, ze względu na konkurencyjne oddziaływanie niektórych aminokwasów.

Nie badano wpływu jednoczesnego stosowania leków zobojętniających kwas solny z karbidopą+lewodopą, na biodostępność lewodopy.

Karbidopa+lewodopa może być stosowana u pacjentów z chorobą Parkinsona, przyjmujących preparaty witaminowe zawierające pirydoksyny chlorowodorek (witamina B₆).

Amantadyna działa synergicznie z lewodopą i może nasilać jej działania niepożądane. Może być konieczne dostosowanie dawki karbidopy+lewodopy.

Sympatykomimetyki mogą nasilać działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, związane z przyjmowaniem lewodopy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania karbidopy+lewodopy u kobiet w ciąży. Wyniki badań na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania karbidopy+lewodopy w okresie ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, chyba że korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy karbidopa lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że karbidopa przenika do mleka samic. Lewodopa i prawdopodobnie metabolity lewodopy przenikają do mleka ludzkiego. Brak jest wystarczających danych dotyczących działania karbidopy+lewodopy lub ich metabolitów u noworodków/niemowląt. Podczas leczenia karbidopą+lewodopą należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu karbidopy+lewodopy na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem samej lewodopy nie obserwowano szkodliwego wpływu na płodność. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu na płodność w przypadku stosowania połączenia karbidopy i lewodopy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Odpowiedź na leczenie u poszczególnych pacjentów może być różna, a niektóre działania niepożądane, które zgłaszano podczas stosowania karbidopy+lewodopy mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów leczonych lewodopą, u których występuje senność i (lub) napady nagłego zasypiania, należy poinformować, aby do czasu ustąpienia nawracających napadów zasypiania i senności nie prowadzili pojazdów lub nie wykonywali czynności, podczas których osłabiona czujność może narazić ich samych lub inne osoby na ryzyko poważnych obrażeń lub śmierci (np. obsługiwane maszyn) (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane, które często występują podczas stosowania karbidopy+lewodopy, wynikają z ośrodkowego działania neurofarmakologicznego dopaminy. Zmniejszenie dawki może zmniejszyć nasilenie tych reakcji. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą dyskinezy, w tym przypominające płasawicę, dystonie i inne ruchy mimowolne oraz nudności. Drgania mięśni i kurcz powiek mogą być wczesnymi objawami, które mogą wskazywać na konieczność zmniejszenia dawki.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia kontroli impulsów

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem leczniczym zawierającym karbidopę+lewodopę, może wystąpić patologiczna skłonność do hazardu, zwiększone libido, nadmierna aktywność seksualna, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub robienie zakupów, napadowe lub kompulsywne objadanie się (patrz punkt 4.4).

Zespół dysregulacji dopaminergicznej (ang. *Dopamine Dysregulation Syndrome, DDS*)

Zespół dysregulacji dopaminergicznej jest uzależnieniem występującym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą/lewodopą. Pacjenci, u których występuje powyższe zaburzenie, kompulsywnie przyjmują leki dopaminergiczne w dawkach większych niż zalecane do opanowania objawów motorycznych, co w niektórych przypadkach może prowadzić do wystąpienia ciężkich dyskinez (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia układu moczowego					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Leukopenia, niedokrwistość hemolityczna i niehemolityczna, Trombocytopenia	Agranulocytoza	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	Zmniejszenie lub zwiększenie masy ciała			
Zaburzenia psychiczne		Omamy, splatanie, zawroty głowy, koszmary senne, senność, zmęczenie, bezsenność, depresja (bardzo rzadko z próbami samobójczymi), euforia, otępienie, uczucie pobudzenia, zaburzenia snu		Pobudzenie, lęk, spowolnienie myślenia, dezorientacja, bóle głowy, zwiększone libido, odrętwienie i drgawki, zaburzenia psychotyczne (w tym wyobrażenia i urojenia paranoidalne)		Zespół dysregulacji dopaminowej
Zaburzenia układu nerwowego		Dyskinezy, płasawica, dystonia, zaburzenia pozapiramidowe i ruchowe, epizody bradykinezy (efekt włączenia-wyłączenia („on-off”) mogą wystąpić po kilku miesiącach lub latach od rozpoczęcia leczenia i są	Ataksja, nasilone drżenie rąk	Złośliwy zespół neuroleptyczny, parestezje, omdlenia, zaburzenia chodu, szczykościsk	W trakcie leczenia lewodopą/karbidopą występuje senność oraz bardzo rzadko znaczne nasilenie senności w ciągu dnia i napady nagłego zasypiania	Drgania mięśni

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
		związane prawdopodobnie z postępem choroby. Może być konieczne dostosowanie dawki i ustalenie odstępów czasu pomiędzy kolejnymi dawkami.				
Zaburzenia oka				Niewyraźne widzenie, kurcz powiek, uaktywnienie utajonego zespołu Hornera, podwójne widzenie, rozszerzenie źrenic, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych. Kurcz powiek może być wczesnym objawem przedawkowania		
Zaburzenia serca		Kołatanie serca, nieregularna czynność serca				
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne, skłonność do zasłabnięć, omdlenia	Nadciśnienie tętnicze	Zapalenie żył		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Chrypka, ból w klatce piersiowej	Duszność, zaburzenia oddychania		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, gorzki posmak	Zaparcie, biegunka, ślinotok, dysfagia, wzdęcia	Niestrawność, ból w jamie brzusznej, ciemne zabarwienie śliny, bruksizm, czkawka, krwawienie z przewodu pokarmowego, pieczenie języka, owrzodzenie dwunastnicy		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Obrzęki	Obrzęk naczyń naczynioruchowych, pokrzywka, świąd, zaczerwienienie twarzy, łysienie, wysypka, nadmierna potliwość, ciemne zabarwienie potu, plamica Schönleina-Henocha		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Skurcz mięśni			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Ciemna barwa moczu	Zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, bolesny wzwód prącia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Astenia, osłabienie, złe samopoczucie, uderzenia gorąca			

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

W przypadku ostrego przedawkowania karbidopy+lewodopy postępowanie jest zasadniczo takie samo, jak w przypadku ostrego przedawkowania lewodopy, z tym, że pirydoksyna nie jest skuteczna w odwracaniu działania karbidopy+lewodopy. Należy kontrolować czynność serca za pomocą EKG i uważnie obserwować pacjenta w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca; w razie potrzeby należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwyrtmiczne. Należy wziąć pod uwagę, że pacjent mógł jednocześnie z karbidopą+lewodopą przyjmować inne leki. Dotychczas nie opisywano żadnych doświadczeń z zastosowaniem dializy, stąd przydatność dializy w leczeniu przedawkowania nie jest znana. Końcowy okres półtrwania lewodopy w obecności karbidopy wynosi około dwóch godzin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, leki dopaminergiczne, kod ATC: N04B A02

Mechanizm działania

Lewodopa jest prekursorem dopaminy i stosowana jest jako terapia zastępcza w leczeniu choroby Parkinsona.

Karbidopa jest obwodowym inhibitorem dopa-dekarboksylazy. Zapobiega metabolizmowi lewodopy do dopaminy w krążeniu obwodowym, dzięki czemu większa część dawki dociera do mózgu, który jest miejscem działania dopaminy. Można zastosować mniejszą dawkę lewodopy, co zmniejsza częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych.

Działanie farmakodynamiczne

Karbidopa+lewodopa jest skuteczna w łagodzeniu wielu objawów parkinsonizmu, szczególnie sztywności i spowolnienia ruchowego. Często, jest również skuteczna w leczeniu drżenia, dysfagii, ślinotoku i niestabilności postawy związanej z chorobą i zespołem Parkinsona.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Jeśli odpowiedź na samą lewodopę jest nieregularna, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby Parkinsona nie są kontrolowane równomiernie w ciągu dnia, zastąpienie dotychczasowego leczenia karbidopą+lewodopą zwykle zmniejsza wahania odpowiedzi na leczenie. Dzięki zmniejszeniu nasilenia niektórych działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania samej lewodopy, karbidopa+lewodopa pozwala większej liczbie pacjentów uzyskać odpowiednie złagodzenie objawów choroby Parkinsona.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lewodopa jest szybko i całkowicie wchłaniana, ale podlega w znacznym stopniu metabolizmowi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Biodostępność lewodopy wynosi około 30%, jeżeli jest podawana bez karbidopy. Maksymalne stężenie lewodopy w osoczu występuje po około 45 minutach

po podaniu. Lewodopa jest podawana jednocześnie z karbidopą, inhibitorem dekarboksylazy, co zwiększa biodostępność i zmniejsza klirens lewodopy.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji lewodopy wynosi 0,9-1,6 l/kg mc., gdy jest ona podawana razem z inhibitorem dekarboksylazy. Stosunek podziału lewodopy między erytrocyty i osocze wynosi około 1. Wiązanie lewodopy z białkami osocza jest nieznaczne (około 10%-30%). Transport lewodopy do mózgu odbywa się za pomocą mechanizmu nośnikowego dla dużych neutralnych aminokwasów.

Karbidopa wiąże się z białkami osocza w około 36%. Karbidopa nie przechodzi przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Znane są cztery szlaki metaboliczne, ale lewodopa jest metabolizowana głównie przy udziale enzymów dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (ang. *Aromatic Amino Acid Decarboxylase*, AAAD) i katechol-O-metylotransferazy (COMT). Inne szlaki metabolizmu to transaminacja i utlenianie. Dekarboksylacja lewodopy do dopaminy przez AAAD jest głównym szlakiem enzymatycznym, jeśli nie jest podawany inhibitor enzymu. Podczas jednoczesnego podawania lewodopy z karbidopą dochodzi do zahamowania enzymu dekarboksylazy i w związku z tym głównym szlakiem metabolicznym staje się metabolizm za pośrednictwem katechol-O-metylotransferazy (COMT). W wyniku O-metylacji lewodopy przez COMT powstaje 3-O-metylodopa.

Karbidopa jest metabolizowana do dwóch głównych metabolitów (kwas α -metylo-3-metoksy-4-hydroksyfenylopropionowy i kwas α -metylo-3,4-dihydroksyfenylopropionowy).

Eliminacja

Lewodopa jest całkowicie eliminowana na drodze metabolizmu, a powstałe metabolity są wydalone głównie z moczem. Klirens lewodopy wynosi 0,3 l/godzinę/kg mc, jeśli jest podawana razem z inhibitorem dekarboksylazy. Po podaniu z karbidopą, okres półtrwania lewodopy w fazie eliminacji wynosi około 1,5 godziny.

Dwa metabolity karbidopy są wydalone w moczu w postaci niezmienionej lub w postaci koniugatów glukuronidowych. Karbidopa w 30% jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. Okres półtrwania karbidopy w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksycznego wpływu leku na reprodukcję zaburzenia układu szkieletowego i narządów wewnętrznych występowały u królików zarówno po stosowaniu lewodopy w monoterapii, jak i w połączeniu z karbidopą. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki 25 mg+100 mg:

Krospowidon (typ B)

Żółcień chinolinowa lak glinowy (E 104)

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Tabletki 25 mg+250 mg:
Krospowidon (typ B)
Indygokarmin lak glinowy (E 132)
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w pudełku tekturowym.

Opakowania zawierają:
25 mg + 100 mg: 20, 50, 100, 200 tabletek
25 mg + 250 mg: 20, 50, 60, 100, 120, 200 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fairmed Healthcare GmbH
Dorotheenstrasse 48
22301 Hamburg
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 25 mg + 100 mg
Pozwolenie nr:

Tabletki 25 mg + 250 mg
Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**