

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carbidopa + Levodopa Accord, 50 mg + 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 50 mg karbidopy i 200 mg lewodopy.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza (24 mg)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Marmurkowa, barwy brzoskwiniowej do jasnobrzoskwiniowej, owalna, obustronnie wypukła tabletka o wymiarach 13mm długości i około 7 mm szerokości, z wytłoczonym oznakowaniem „L200” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Idiopatyczna choroba Parkinsona, w szczególności w celu skrócenia czasu wyłączenia („off”), u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni złożonymi produktami lewodopy z inhibitorami dekarboksylazy dopy o natychmiastowym uwalnianiu lub lewodopą w monoterapii, u których występowały zaburzenia motoryczne.

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lewodopą jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Należy dokładnie określić dawkę dobową produktu o przedłużonym uwalnianiu. W okresie ustalania dawki, pacjentów należy uważnie obserwować, zwracając szczególną uwagę na wystąpienie lub nasilenie objawów takich jak nudności i nieprawidłowe ruchy mimowolne w tym dyskinezy, ruchy pływawicze i dystonie. Kurcz powiek może być wczesnym objawem przedawkowania.

Właściwości farmakokinetyczne tabletek o przedłużonym uwalnianiu mogą się zmienić, jeśli tabletki zostaną przełamane lub żute. Z tego względu tabletki należy połykać w całości.

Podczas leczenia produktem złożonym karbidopy z lewodopą o przedłużonym uwalnianiu można kontynuować podawanie większości innych leków stosowanych w chorobie Parkinsona z wyjątkiem lewodopy. Może być jednak konieczne dostosowanie dawek tych leków.

Jeśli to możliwe, należy unikać nagłego przerwania leczenia lewodopą.

Produkt Carbidopa + Levodopa Accord może być stosowany u pacjentów, którzy otrzymują preparaty pirydoksyny (wit. B₆), gdyż karbidopa hamuje neutralizację działania lewodopy pod wpływem pirydoksyny.

Dawka początkowa

Pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni lewodopą.

*W przypadku braku możliwości uzyskania odpowiedniego dawkowania z zastosowaniem produktu Carbidopa + Levodopa Accord, 50mg/200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, na rynku dostępne są inne marki produktów leczniczych zawierające połączenie karbidopy i lewodopy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, z których można skorzystać.

Produkt Carbidopa + Levodopa Accord, 25mg/100mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest przeznaczony do stosowania u pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie byli leczeni lewodopą lub w celu łatwiejszego zwiększania dawki u pacjentów otrzymujących produkt Carbidopa + Levodopa Accord, 50mg/200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Zalecana dawka początkowa to jedna tabletka 25/100 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów, którzy potrzebują większej dawki lewodopy, dawka dobową trzech lub czterech tabletek produktu Carbidopa + Levodopa Accord, 25mg/100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest na ogół dobrze tolerowana.

Zalecaną dawką początkową produktu Carbidopa + Levodopa Accord, 50/200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest jedna tabletka dwa razy na dobę.

Dawka początkowa lewodopy nie powinna być większa niż 600 mg na dobę, a kolejne dawki należy podawać z zachowaniem co najmniej 6-godzinnych odstępów.

Dawkę należy zmieniać w odstępach co najmniej 2 do 4 dni.

W zależności od nasilenia choroby, uzyskanie optymalnego działania terapeutycznego może wymagać sześciu miesięcy leczenia.

Wskazówki dotyczące zmiany produktu złożonego lewodopy z inhibitorem dekarboksylazy dopy w postaci o natychmiastowym uwalnianiu na postać o przedłużonym uwalnianiu.

Zmianę na produkt złożony Carbidopa + Levodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy rozpocząć od dawki, która zapewni najwyżej ok. 10% więcej lewodopy na dobę w przypadku, gdy wskazane są większe dawki (ponad 900 mg na dobę). Lewodopę i inhibitor dekarboksylazy dopy należy odstawić co najmniej 12 godzin przed podaniem produktu złożonego karbidopy i lewodopy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Odstęp między dawkami należy wydłużyć o 30% do 50% w zakresie od 4 do 12 godzin. Jeśli dawki podzielone nie są równe, zalecane jest podawanie najmniejszej dawki pod koniec dnia. Dawkę należy dostosować w zależności od odpowiedzi klinicznej, jak opisano niżej w punkcie „Dostosowanie dawkowania”. Może być konieczne zastosowanie dawek, które zapewniają maksymalnie 30% więcej lewodopy na dobę.

Poniższa tabela przedstawia wskazówki dotyczące zastąpienia produktu złożonego karbidopy z lewodopą w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu produktem Carbidopa +Levodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Levodopa/karbidopa	Carbidopa + Levodopa Accord, 25/100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu	
Dawka dobową lewodopy (mg)	Dawka dobową lewodopy (mg)	Schemat dawkowania
100-200	200	1 tabletka dwa razy na dobę
300-400	400	4 tabletki w co najmniej trzech dawkach podzielonych
*W przypadku braku możliwości uzyskania odpowiedniego dawkowania z zastosowaniem produktu Carbidopa + Levodopa Accord, 50/100mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, na rynku dostępne są inne marki produktów leczniczych zawierające połączenie karbidopy		

i lewodopy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu z których można skorzystać.		
Lewodopa/karbidopa	Carbidopa + Lewodopa Accord, 50/200mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu	
Dawka dobową lewodopy (mg)	Dawka dobową lewodopy (mg)	Schemat dawkowania
300-400	400	1 tabletka dwa razy na dobę
500-600	600	1 tabletka trzy razy na dobę
700-800	800	4 tabletki *
900-1000	1000	5 tabletek *
1100-1200	1200	6 tabletek*
1300-1400	1400	7 tabletek*
1500-1600	1600	8 tabletek*

*w trzech lub więcej dawkach podzielonych

Pacjenci, którzy otrzymują obecnie tylko lewodopę.

Lewodopę należy odstawić co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem stosowania produktu Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej postaci choroby zalecaną dawką początkową jest Carbidopa + Lewodopa Accord 50mg/200mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu dwa razy na dobę.

Dostosowanie dawki

Po ustaleniu leczenia wielkość dawki i częstość podawania produktu można zwiększać lub zmniejszać w zależności od odpowiedzi terapeutycznej. Większość pacjentów może być odpowiednio leczona dawką od 400 mg lewodopy/100 mg karbidopy do 1600 mg lewodopy/400 mg karbidopy, podawaną w dawkach podzielonych w odstępach od 4 do 12 godzin w ciągu dnia. Stosowano wprowadzić większe dawki (do 2400 mg lewodopy/600 mg karbidopy) i krótsze odstępy między dawkami (mniej niż 4 godziny), ale zasadniczo nie jest to zalecane.

Jeśli dawki produktu Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawane są w odstępach krótszych niż 4 godziny lub jeśli dawki podzielone nie są równe, zaleca się podawanie najmniejszej dawki pod koniec dnia.

U niektórych pacjentów skutek działania pierwszej dawki porannej może być opóźniony nawet o godzinę w porównaniu ze standardową reakcją na pierwszą poranną dawkę produktu złożonego karbidopy i lewodopy o natychmiastowym uwalnianiu.

Zmiany dawkowania należy przeprowadzać nie częściej niż co trzy dni.

Dawka podtrzymująca

Ponieważ choroba Parkinsona ma charakter postępujący, zalecane są okresowe kontrole stanu klinicznego pacjenta. Może być konieczne dostosowanie dawkowania produktu Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Włączenie innych leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona.

Leki przeciwcholinergiczne, agoniści dopaminy i amantadyna mogą być stosowane jednocześnie z produktem Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu lub z karbidopą. Jeśli leki te zostaną włączone w trakcie stosowania produktu Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu może być konieczne dostosowanie jego dawki.

Przerwanie leczenia

W razie nagłego zmniejszenia dawki lub konieczności przerwania stosowania produktu Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu pacjenta należy uważnie obserwować, zwłaszcza jeśli otrzymuje on jednocześnie leki przeciwpsychotyczne (patrz punkt 4.4 Specjalne

ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Jeśli konieczne jest zastosowanie znieczulenia podawanie produktu Carbidopa

+ Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu można kontynuować tak długo, jak długo pacjent może przyjmować leki doustne. W przypadku tymczasowego przerwania leczenia, lek można podawać w zwykłej dawce, gdy tylko pacjent będzie w stanie przyjmować leki doustne.

Stosowanie u dzieci.

Bezpieczeństwo stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie zostało ustalone dlatego nie zaleca się stosowania tego leku w tej grupie wiekowej.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku.

Istnieje duże doświadczenie dotyczące stosowania lewodopy w skojarzeniu z karbidopą u pacjentów w podeszłym wieku. Powyższe zalecenia są odzwierciedleniem danych klinicznych opartych na tym doświadczeniu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby.

Zaburzenia czynności nerek.

Nie przedstawiono żanych szczegółowych badań dotyczących farmakokinetyki lewodopy i karbidopy u pacjentów z niewydolnością nerek, dlatego też produkt ten należy podawać z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym pacjentom poddawany dializom. Dawka powinna być ustalana indywidualnie.

Zaburzenia czynności wątroby.

Skojarzenie karbidopy i lewodopy jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Podczas stosowania produktu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zachowanie ostrożności. Dawka leku powinna być ustalana indywidualnie.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest przeciwwskazany:

- u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na karbidopę, lewodopę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania
- u pacjentów z ciężką niewydolnością serca
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca
- u pacjentów z ostrym udarem mózgu

Nie należy podawać produktu Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, jeśli istnieją przeciwwskazania do stosowania sympatykomimetyków.

Stosowanie nieselektywnych inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO) i selektywnych inhibitorów MAO typu A w skojarzeniu z produktem Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest przeciwwskazane. Podawanie opisanego typu inhibitorów MAO należy przerwać co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Produkt ten może być stosowany jednocześnie z selektywnym inhibitorem MAO typu B (np. chlorowodorkiem selegiliny) w zalecanej dawce (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

W stanach, w których przeciwwskazane są leki adrenergiczne, np.: w przypadku ciężkiej choroby wątroby, guza chromochłonnego, nadczynności tarczycy, zespołu Cushinga, ciężkich chorób układu sercowo-naczyniowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów leczonych lewodopą w monoterapii, lek należy odstawić co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem stosowania produktu Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Ze względu na profil farmakokinetyczny produktu złożonego Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu początek działania u pacjentów z dyskinezą występującą wcześniej rano może być wolniejszy niż po zastosowaniu złożonego produktu karbidopy i lewodopy o natychmiastowym uwalnianiu. Częstość występowania dyskinez u pacjentów w zaawansowanym stadium fluktuacji ruchowych jest większa podczas leczenia produktem Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu niż w przypadku tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (16,5 % vs. 12,2%).

Dyskinezy mogą występować u pacjentów uprzednio leczonych lewodopą w monoterapii, gdyż dzięki zastosowaniu karbidopy większa ilość lewodopy dociera do mózgu, powodując wytworzenie większej ilości dopaminy. Występowanie dyskinez może powodować konieczność zmniejszenia dawki (patrz punkt 4.8).

Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, podobnie jak lewodopa może wywoływać ruchy mimowolne i zaburzenia psychiczne. Pacjenci z nasilonymi ruchami mimowolnymi oraz epizodami psychotycznymi podczas leczenia lewodopą w monoterapii lub produktem złożonym lewodopy z karbidopą powinni być uważnie obserwowani po zastąpieniu tych leków produktem Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Przypuszcza się, że opisane reakcje są wynikiem zwiększenia ilości dopaminy w mózgu po podaniu lewodopy, a zastosowanie produktu Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu może spowodować ich nawrót. Może być konieczne zmniejszenie dawki. Wszystkich pacjentów należy uważnie obserwować, czy nie wystąpi u nich rozwój depresji ze skłonnościami samobójczymi. Pacjenci z psychozą występującą w przeszłości lub obecnie powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności.

Produkt Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy odstawić w przypadku zaostrzenia istniejącego stanu psychotycznego.

Ze stosowaniem lewodopy wiąże się występowanie senności i epizodów nagłego zasypiania. Bardzo rzadko opisywano nagłe zasypianie podczas codziennych zajęć, niekiedy nieświadome i bez objawów zwiastunowych. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia takich objawów podczas leczenia lewodopą oraz zalecić ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego zasypiania muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ponadto można rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia.

Produkt Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia lub płuc, astmą oskrzelową, chorobami nerek, wątroby lub układu wewnętrzwydzielniczego, a także u pacjentów z chorobą wrzodową, krwawymi wymiotami lub drgawkami w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy stosować ostrożnie u pacjentów z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, u których utrzymują się zaburzenia rytmu (przedsionkowe, węzłowe lub komorowe). U tych pacjentów należy szczególnie starannie monitorować czynność serca na początku leczenia i podczas zwiększania dawki.

Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu może być stosowany ostrożnie

u pacjentów z przewlekłą jaskrą z szerokim kątem przesączania pod warunkiem odpowiedniej kontroli ciśnienia śródgałkowego. Ponadto w trakcie leczenia należy uważnie kontrolować zmiany ciśnienia w gałce ocznej.

Po nagłym odstawieniu leków stosowanych w chorobie Parkinsona opisywano zespół objawów przypominających złośliwy zespół neuroleptyczny, w tym sztywność mięśni, zwiększoną ciepłotę ciała, zaburzenia psychiczne i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. Z tego względu należy uważnie obserwować pacjentów w przypadku nagłego zmniejszenia dawki lub odstawienia złożonych produktów karbidopy z lewodopą, zwłaszcza gdy jednocześnie stosowane są leki przeciwpsychotyczne.

Nie zaleca się stosowania produktu Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu polekowych objawów pozapiramidowych oraz w płasawicy Huntingtona. Podczas długotrwałego leczenia zalecana jest okresowa ocena czynności wątroby, układu krwiotwórczego, układu krążenia i nerek.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu u niemowląt i dzieci. Nie zaleca się jego stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia kontroli zachowań impulsywnych

Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli zachowań impulsywnych. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę w tym produktem Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą wystąpić objawy zaburzeń kontroli zachowań impulsywnych, w tym: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsywne lub napadowe objadanie się. W takich przypadkach zaleca się przeanalizowanie stosowanego leczenia.

U pacjentów z chorobą Parkinsona występuje zwiększone ryzyko czerniaka złośliwego, ale nie ustalono pewnego związku z leczeniem lewodopą. Należy zachować ostrożność podczas leczenia.

Badania laboratoryjne

Produkty złożone karbidopy z lewodopą powodowały odchylenia w różnych badaniach laboratoryjnych, co może również dotyczyć produktu Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Zmiany te to m.in. zwiększenie wartości testów czynnościowych wątroby, takich jak aktywność fosfatazy zasadowej, aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (AlAT i AspAT) dehydrogenazy mleczanowej, stężenia bilirubiny, stężenia azotu moczniowego we krwi, kreatyniny, kwasu moczowego oraz dodatni test Coombsa.

W związku ze stosowaniem produktu złożonego karbidopy z lewodopą opisywano zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia glukozy w surowicy i krwinkach białych oraz obecność bakterii i krwi w moczu.

Produkty zawierające karbidopę z lewodopą mogą powodować fałszywie dodatnie wyniki w teście paskowym wykrywającym ciała ketonowe w moczu. Reakcja ta nie zmienia się po zagotowaniu próbki moczu. Możliwe są również fałszywie ujemne wyniki badania glukozurii metodą enzymatyczną z glukooksydazą.

Laktoza: Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu z następującymi lekami:

Leki przeciwnadciśnieniowe

Po rozpoczęciu stosowania lewodopy z inhibitorem dekarboksylazy u pacjentów leczonych niektórymi lekami hipotensyjnymi występowały objawy zaburzeń regulacji ortostatycznej. Podczas zwiększania dawki produktu Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwnadciśnieniowych.

Leki przeciwdepresyjne

Istnieją rzadkie doniesienia o występowaniu działań niepożądanych, w tym nadciśnienia tętniczego i dyskinez spowodowanych jednoczesnym stosowaniem trójpierścieniowym leków przeciwdepresyjnych i produktów złożonych z karbidopy z lewodopą (patrz punkt 4.3 dla pacjentów otrzymujących inhibitory monoaminooksydazy).

Leki przeciwcholinergiczne

Leki przeciwcholinergiczne mogą działać synergistycznie w stosunku do lewodopy, zmniejszając drżenie, ale skojarzone stosowanie tych leków może nasilać nieprawidłowe ruchy mimowolne. Leki przeciwcholinergiczne mogą zmniejszać działanie lewodopy przez opóźnienie jej wchłaniania. Może być konieczne dostosowanie dawki produktu złożonego karbidopy z lewodopą.

Inne leki

Antagoniści receptora dopaminowego D₂ (np. pochodne fenotiazyny, butyrofenonu, rysperydon), benzodiazepiny i izoniazyd mogą zmniejszać działanie lecznicze lewodopy. Korzystne działanie lewodopy w chorobie Parkinsona może być zmniejszone przez fenytoinę i papawerynę. U pacjentów przyjmujących takie leki w skojarzeniu z produktem Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy uważnie obserwować ewentualne osłabienie odpowiedzi terapeutycznej.

Jednoczesne stosowanie selegiliny i produktu złożonego lewodopy z karbidopą może powodować ciężką hipotonię ortostatyczną (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

Inhibitory metylotransferazy katecholowej (COMT) – tolkapon, entakapon

Jednoczesne stosowanie inhibitorów COMT i produktu Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu może zwiększać biodostępność lewodopy. Może być konieczne dostosowanie dawki produktu złożonego karbidopy z lewodopą.

Amantadyna działa synergistycznie w stosunku do lewodopy i może nasilać jej działania niepożądane. Może być konieczne dostosowanie dawki produktu złożonego karbidopy z lewodopą.

Metoklopramid usprawnia opróżnianie żołądka i może zwiększać biodostępność produktu Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Sympatykomimetyki mogą nasilać działania niepożądane lewodopy na układ krążenia.

Jednoczesne stosowanie siarczanu żelazawego i produktu złożonego karbidopy i lewodopy może zmniejszać biodostępność lewodopy.

Wchłanianie lewodopy może być zaburzone u pacjentów stosujących dietę bogatą w białka, ponieważ lewodopa konkuruje z niektórymi aminokwasami.

Jednoczesne stosowanie siarczanu żelaza i produktów złożonych karbidopy z lewodopą zmniejsza biodostępność lewodopy o około 50%, głównie za sprawą tworzenia związków chelatowych.

Biodostępność karbidopy również ulega zmniejszeniu o około 75%. Produkty zawierające siarczan żelaza oraz produkty złożone karbidopy i lewodopy powinny być podawane osobno zachowując maksymalnie długi okres pomiędzy ich podaniem.

Nie badano wpływu jednoczesnego podawania leków zobojętniających i produktu złożonego karbidopy z lewodopą na biodostępność lewodopy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania karbidopy z lewodopą przez kobiety w ciąży. Wyniki badań na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Potencjalne zagrożenie dla zarodka lub płodu u ludzi nie jest znane.

Produktu Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie należy stosować w okresie ciąży. Każda kobieta w wieku rozrodczym przyjmująca produkt Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu musi stosować skuteczną antykoncepcję.

Karmienie piersią

Lewodopa przenika do mleka ludzkiego w znaczących ilościach. Podczas leczenia produktem Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu pacjentki nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu tego produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów. Niektóre działania niepożądane, takie jak senność i zawroty głowy, mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentów leczonych lewodopą, u których występuje senność lub epizody nagłego zasypiania, trzeba poinformować o konieczności powstrzymania się od prowadzenia pojazdów lub podejmowania czynności, podczas których osłabienie czujności może powodować ryzyko ciężkiego uszkodzenia ciała lub zgonu (np. podczas obsługiwanie maszyn w ruchu) do czasu ustąpienia napadów snu i senności (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

4.8 Działania niepożądane

Podczas kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich fluktuacjami ruchowymi produkt złożony karbidopy z lewodopą w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie powodował żadnych działań niepożądanych, ściśle związanych z postacią leku o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): leukopenia, niedokrwistość hemolityczna i niehemolityczna, trombocytopenia

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): agranulocytoza

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): jadłowstręt

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zmniejszenie lub zwiększenie masy ciała

Zaburzenia psychiczne

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): omamy, uczucie splątania, zawroty głowy, koszmary senne, senność, uczucie zmęczenia, bezsenność, depresja z bardzo rzadkimi próbami samobójczymi, euforia,

otępienie, epizody psychotyczne, uczucie pobudzenia

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): pobudzenie psychoruchowe, uczucie strachu, osłabienie zdolności myślenia, dezorientacja, ból głowy, zwiększone libido, odrętwienie i drgawki

Częstość nieznana:

Zaburzenia kontroli zachowań impulsywnych

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę w tym produktem Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, może wystąpić uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsyjne lub napadowe objadanie się (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Zaburzenia układu nerwowego

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): dyskinezy (częstsze występowanie dyskinez obserwowano w przypadku produktu złożonego karbidopy z lewodopą o przedłużonym uwalnianiu niż postaci o natychmiastowym uwalnianiu), płasawica, dystonia, zaburzenia pozapiramidowe i inne zaburzenia ruchowe, efekt włączenia-wyłączenia („on-off”).

Bradykineza (efekt „on-off”) może występować po upływie kilku miesięcy lub kilku lat od rozpoczęcia leczenia lewodopą i prawdopodobnie wiąże się z postępem choroby. Może być konieczne dostosowanie schematu dawkowania i odstępów między dawkami.

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): ataksja, nasilone drżenie rąk

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): złośliwy zespół neuroleptyczny, parestezje, upadki, zaburzenia chodu, szczękocisk

Stosowanie preparatu złożonego lewodopy z karbidopą wiąże się z występowaniem senności. W bardzo rzadkich przypadkach opisywano nadmierną senność w ciągu dnia oraz epizody nagłego zasypiania.

Zaburzenia oka

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): zamglone widzenie, kurcz powiek, uaktywnienie ukrytego zespołu Hornera, podwójne widzenie, rozszerzenie źrenic i napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek

Kurcz powiek może być wczesnym objawem przedawkowania.

Zaburzenia serca

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): kołatanie serca, nieregularne bicie serca

Zaburzenia naczyniowe

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): hipotonia ortostatyczna, skłonność do zasłabnięć, omdlenia

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): nadciśnienie tętnicze

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): zapalenie żył

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): chrypka, ból w klatce piersiowej

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): duszność, zaburzenia oddychania

Zaburzenia żołądka i jelit

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, gorzki smak w ustach

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zaparcie, biegunka, ślinotok, zaburzenia połykania, wzdęcia

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): niestrawność, ból żołądka i jelit, ciemne zabarwienie śliny, bruksizm, czkawka, krwawienie z przewodu pokarmowego, pieczenie języka, owrzodzenie dwunastnicy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): obrzęk

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): obrzęk naczyńioruchowy, pokrzywka, świąd, zaczerwienienie twarzy, wypadanie włosów, wykwity, zwiększone pocenie, ciemne zabarwienie potu, plamica Schönleina-Henocha

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): skurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): ciemne zabarwienie moczu

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, priapizm

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): osłabienie, złe samopoczucie, nawrót objawów choroby

4.9 Przedawkowanie

Leczenie ostrego przedawkowania produktu Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest zasadniczo takie samo, jak ostrego przedawkowania lewodopy.

Jednakże pirydoksyna nie jest skuteczna w odwracaniu działania produktu złożonego Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Należy kontrolować zapis EKG i obserwować pacjenta w celu wykrycia zaburzeń rytmu serca, a w razie konieczności należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwyrytmiczne.

Należy wziąć pod uwagę możliwość zażycia przez pacjenta innych leków jednocześnie z produktem Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Dotychczas nie opisywano doświadczenia w zastosowaniu dializy, dlatego jej skuteczność w leczeniu przedawkowania nie jest znana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lewodopa: leki dopaminergiczne, karbidopa: inhibitor dekarboksylazy dopy.

Kod ATC: N04B A02

Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest połączeniem karbidopy – inhibitora dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych oraz lewodopy – metabolicznego prekursora dopaminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu na podłożu polimerowym i przeznaczony jest do stosowania w chorobie Parkinsona.

Produkt Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest szczególnie przydatny w skracaniu czasu „off” u pacjentów z dyskinezami i fluktuacjami ruchowymi, leczonych wcześniej produktem złożonym lewodopy z inhibitorem dekarboksylazy w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

U pacjentów z chorobą Parkinsona, leczonych wcześniej produktami zawierającymi lewodopę, mogą występować fluktuacje ruchowe charakteryzujące się zanikaniem skuteczności dawki, dyskinezami podczas stosowania maksymalnej dawki i akinezją. Zaawansowana postać fluktuacji ruchowych (zjawisko włączania/wyłączania – „on/off”) charakteryzuje się nieprzewidywalnymi wahaniami od pełnej ruchomości do bezruchu. Chociaż przyczyny fluktuacji ruchowych nie zostały w pełni wyjaśnione, wykazano, że można je zmniejszyć przez zastosowanie schematów leczenia, które zapewniają stałe stężenie lewodopy w osoczu.

Lewodopa łagodzi objawy choroby Parkinsona dzięki temu, że ulega dekarboksylacji do dopaminy w tkance mózgowej. Karbidopa, która nie przenika przez barierę krew-mózg hamuje tylko pozamózgową dekarboksylację lewodopy, dzięki czemu większa ilość lewodopy może być przetransportowana do mózgu i przekształcona w dopaminę. Z tego względu nie jest konieczne podawanie dużych dawek lewodopy w krótkich odstępach czasu. Zmniejszenie dawki pozwala na całkowite lub częściowe uniknięcie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i układu krążenia, szczególnie tych, które są spowodowane działaniem dopaminy wytworzonej poza tkanką mózgową.

Podczas badań klinicznych u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi okres wyłączenia („off”) był krótszy po zastosowaniu lewodopy z karbidopą w postaci o przedłużonym uwalnianiu niż po podaniu leku w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Skrócenie czasu „off” jest raczej niewielkie (około 10%), a częstość występowania dyskinez była nieznacznie większa po zastosowaniu lewodopy z karbidopą w postaci o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z postacią o natychmiastowym uwalnianiu. U pacjentów bez fluktuacji ruchowych produkt lewodopy z karbidopą w postaci o przedłużonym uwalnianiu zapewniał w warunkach kontrolowanych takie same korzyści terapeutyczne przy zmniejszonej częstości dawkowania, jak produkt o natychmiastowym uwalnianiu. Na ogół nie występowała poprawa w zakresie innych objawów choroby Parkinsona.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetykę lewodopy po podaniu produktu złożonego 200 mg lewodopy z 50 mg karbidopy w postaci retard w porównaniu z tabletkami w tej samej mocy o natychmiastowym uwalnianiu badano u młodych, zdrowych ochotników.

Maksymalne stężenie lewodopy uzyskiwano po upływie około dwóch godzin po podaniu produktu złożonego 200 mg lewodopy + 50 mg karbidopy w postaci retard w porównaniu do 0,75 godziny po podaniu tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. Średnie maksymalne stężenie lewodopy było mniejsze o 60% po podaniu produktu 200 mg + 50 mg w postaci retard niż po zastosowaniu tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Wchłanianie lewodopy po podaniu produktu 200 mg + 50 mg w postaci retard trwało nieprzerwanie przez 4 do 6 godzin. W badaniach tych stężenia lewodopy wahały się w węższym zakresie niż po podaniu produktu lewodopy z karbidopą w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

Biodostępność lewodopy z produktu złożonego 200 mg + 50 mg w postaci retard stanowi około 70% biodostępności z tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, dlatego dawka dobową lewodopy w postaci o przedłużonym uwalnianiu powinna z zasady być większa niż w przypadku produktu o natychmiastowym uwalnianiu.

Spożycie pokarmu nie miało wpływu na wchłanianie lewodopy. W przypadku karbidopy jednoczesne spożycie pokarmu powodowało zmniejszenie wartości AUC o 50%, a wartości C_{max} o 40%.

Zmniejszenie stężenia karbidopy w osoczu nie ma znaczenia klinicznego.

Dystrybucja

Lewodopa dociera do większości tkanek, ale nie do ośrodkowego układu nerwowego, ze względu na intensywny metabolizm obwodowy. Lewodopa nie wiąże się z białkami osocza.

Lewodopa przenika przez barierę krew-mózg z wykorzystaniem czynnego, choć wysycalnego układu transportowego dla dużych, obojętnych aminokwasów.

Karbidopa nie przenika bariery krew-mózg. Zarówno lewodopa, jak i karbidopa przenikają przez łożysko i przenikają do mleka kobiecego.

Metabolizm i wydalanie

W obecności karbidopy lewodopa jest metabolizowana głównie do aminokwasów oraz, w mniejszym stopniu do pochodnych katecholoaminowych. Wszystkie metabolity wydalane są drogą nerkową.

Po podaniu doustnym około 50% podanej dawki stwierdza się w moczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach dotyczące bezpieczeństwa stosowania i toksyczności po wielokrotnym podaniu, mutagenności i działania rakotwórczego nie wykazują szczególnego ryzyka dla ludzi. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję zarówno lewodopa, jak i skojarzenie karbidopy z lewodopą powodowały wady narządów wewnętrznych i układu szkieletowego u królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Hypromeloza K4M
Hypromeloza E5
Hypromeloza K4M
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Po pierwszym otwarciu butelki: 2 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Carbidopa + Lewodopa Accord, tabletki o przedłużonym uwalnianiu dostępne są w następujących opakowaniach:

Blistry z folii Aluminium/Aluminium zawierające: 10, 20, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 196, 200 i/lub 300 tabletek

Butelka z HDPE zawierająca: 30, 56, 84 i/lub 100 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**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Al. Krakowska 110/114
02-256 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

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