

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dopamar, 200 mg + 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg lewodopy (*Levodopum*) i 50 mg karbidopy (*Carbidopum*) w postaci karbidopy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Wygląd: pomarańczowo-brązowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki.

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 złożonym preparatem lewodopy z inhibitorami dekarboksylazy dopy o natychmiastowym uwalnianiu lub samą lewodopą i u których występowały fluktuacje ruchowe.

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. W trakcie ustalania dawki pacjenci powinni być uważnie obserwowani, zwłaszcza czy nie występują u nich lub nie nasilają się nudności i nieprawidłowe ruchy mimowolne, takie jak dyskinezy, ruchy pływawcze i dystonia. 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 trzeba połykać w całości.

Podczas leczenia produktem złożonym lewodopy z karbidopą 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 złożony lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu może być stosowany u pacjentów, którzy otrzymują preparaty pirydoksyny (witaminy B₆), gdyż karbidopa hamuje neutralizację działania lewodopy pod wpływem pirydoksyny.

- Dawka początkowa

Pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni lewodopą

Dopamar mite jest przeznaczony do stosowania u pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie byli leczeni

lewodopą lub w celu łatwiejszego zwiększania dawki u pacjentów otrzymujących produkt Dopamar. Zalecaną dawką początkową jest jedna tabletka 100/25 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów, którzy potrzebują większej dawki lewodopy, dawka dobową trzech lub czterech tabletek produktu Dopamar mite jest na ogół dobrze tolerowana.

Zalecaną dawką początkową produktu Dopamar 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 lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu należy rozpocząć od dawki, która zapewnia najwyżej około 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 lewodopy z karbidopą w postaci 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 reakcji klinicznej, jak opisano niżej w podpunkcie „Dostosowanie dawki”. Może być konieczne zastosowanie dawek, które zapewniają maksymalnie 30% więcej lewodopy na dobę.

Poniższa tabela przedstawia wskazówki dotyczące zastąpienia produktu złożonego lewodopy z karbidopą w postaci o natychmiastowym uwalnianiu produktem o przedłużonym uwalnianiu:

Lewodopa/karbidopa	Dopamar mite	
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

Lewodopa/karbidopa	Dopamar	
Dawka dobową lewodopy (mg)	Dawka dobową lewodopy (mg)	Schemat dawkowania
300 - 400	400	1 tabletka dwa razy na dobę
500 - 600	600	1 tabletka 3 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 3 lub więcej dawkach podzielonych

Pacjenci, którzy otrzymują obecnie tylko lewodopę

Lewodopę należy odstawić co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem stosowania produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężkiej postacią choroby zalecaną dawką początkową jest 200 mg lewodopy z 50 mg karbidopy dwa razy na dobę.

▪ Dostosowanie dawki

Po ustaleniu leczenia wielkość dawki i częstość podawania leku 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 wprawdzie większe dawki (do 2400 mg lewodopy/600 mg karbidopy) i krótsze odstępy między dawkami (mniej niż cztery godziny), ale zasadniczo nie jest to zalecane.

Jeśli dawki produktu złożonego lewodopy z karbidopą 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 lewodopy i karbidopy o natychmiastowym uwalnianiu.

Zmianę 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 złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu.

- Dołączenie innych leków stosowanych w chorobie Parkinsona

Leki przeciwocholinergiczne, agoniści dopaminy i amantadyna mogą być stosowane jednocześnie z produktem złożonym lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu. Jeśli leki te zostaną dołączone w trakcie stosowania produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu, może być konieczne dostosowanie jego dawki.

- Przerwanie leczenia

W razie nagłego zmniejszenia dawki lub konieczności przerwania stosowania produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu, pacjenta należy uważnie obserwować, zwłaszcza jeśli otrzymuje on jednocześnie leki przeciwpsychotyczne (patrz punkt 4.4).

Jeśli konieczne jest zastosowanie znieczulenia, podawanie produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu można kontynuować tak długo, jak długo pacjent może przyjmować leki doustne. W przypadku tymczasowego przerwania leczenia, lek można podać w zwykłej dawce, gdy tylko pacjent będzie w stanie przyjmować leki doustne.

- Stosowanie u dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

- 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 w zaburzeniach czynności nerek i (lub) wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu jest przeciwwskazane w przypadku:

- nadwrażliwości na lewodopę, karbidopę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- jaskry z wąskim kątem
- ciężkiej niewydolności serca
- ciężkich zaburzeń rytmu serca

- świeżego udaru mózgu.

Nie należy podawać produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu, jeśli istnieją przeciwwskazania do stosowania sympatykomimetyków.

Stosowanie nieselektywnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) i selektywnych inhibitorów MAO typu A w skojarzeniu z produktem złożonym lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu jest przeciwwskazane. Podawanie opisanego typu inhibitorów MAO należy przerwać co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem złożonym lewodopy z karbidopą 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).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów leczonych samą lewodopą lek należy odstawić co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem stosowania produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu.

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

Dyskinezy mogą występować u pacjentów uprzednio leczonych samą lewodopą, 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).

Produkt złożony lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu, podobnie jak sama lewodopa, może wywoływać ruchy mimowolne i zaburzenia psychiczne. Pacjenci z nasilonymi ruchami mimowolnymi oraz epizodami psychotycznymi występującymi w przeszłości podczas leczenia samą lewodopą lub połączeniem lewodopy z karbidopą powinni być uważnie obserwowani po zastąpieniu tych leków produktem złożonym lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu. Przypuszcza się, że opisane reakcje są wynikiem zwiększenia ilości dopaminy w mózgu po podaniu lewodopy, a zastosowanie produktu złożonego lewodopy z karbidopą 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 złożony lewodopy z karbidopą 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 złożony lewodopy z karbidopą 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.

Produkt złożony lewodopy z karbidopą 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.

Produkt złożony lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu można stosować 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 świadomości i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. Z tego względu należy uważnie obserwować pacjentów w przypadku nagłego zmniejszenia dawki lub odstawienia złożonych preparatów lewodopy z karbidopą, zwłaszcza gdy jednocześnie stosowane są leki przeciwpsychotyczne.

Nie zaleca się stosowania produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu polekowych objawów pozapiramidowych oraz w płasawicy Huntingтона.

Podczas długotrwałego leczenia zalecana jest okresowa ocena czynności wątroby, układu krwiotwórczego, układu krążenia i nerek.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu u niemowląt i dzieci. Nie zaleca się jego stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

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 produktem Dopamar) 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 takich przypadkach zaleca się zweryfikowanie stosowanego leczenia.

U pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych agonistami dopaminy, w tym również produktem złożonym lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu, opisywano objawy patologicznej skłonności do gier hazardowych, zwiększonego popędu płciowego i nadmiernej aktywności seksualnej.

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

Preparaty karbidopy/lewodopy powodowały odchylenia w różnych badaniach laboratoryjnych, co może również dotyczyć produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu. Zmiany te, to m.in. zwiększenie wartości parametrów czynnościowych wątroby, takich jak aktywność fosfatazy zasadowej, AlAT, AspAT, dehydrogenazy mleczanowej, stężenia bilirubiny, stężenia azotu mocznika we krwi oraz dodatni test Coombsa.

W związku ze stosowaniem produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu 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.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu złożonego lewodopy z karbidopą 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 złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu może być konieczne dostosowanie dawki leków hipotensyjnych.

Leki przeciwdepresyjne

Istnieją nieliczne doniesienia o występowaniu działań niepożądanych, w tym nadciśnienia tętniczego i dyskinez, spowodowanych jednoczesnym stosowaniem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i preparatów karbidopy/lewodopy (patrz punkt 4.3 dla pacjentów otrzymujących inhibitory monoaminooksydazy).

Leki przeciwocholinergiczne

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

Inne leki

Antagoniści receptora dopaminowego D₂ (na przykład 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 złożonym lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu należy uważnie obserwować ewentualne osłabienie odpowiedzi terapeutycznej.

Jednoczesne stosowanie selegiliny i lewodopy/karbidopy może powodować ciężką hipotonię ortostatyczną (patrz także punkt 4.3).

Inhibitory metylotransferazy katecholowej (COMT) – tolkapon, entakapon

Jednoczesne stosowanie inhibitorów COMT i produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu może zwiększać biodostępność lewodopy. Może być konieczne dostosowanie dawki produktu złożonego lewodopy z karbidopą.

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

Metoklopramid usprawnia opróżnianie żołądka i może zwiększać biodostępność produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu.

Sympatykomimetyki mogą nasilać działania niepożądane lewodopy na układ krążenia.

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

Wchłanianie lewodopy może być zaburzone u pacjentów stosujących dietę z dużą zawartością białka, gdyż lewodopa konkuruje z niektórymi aminokwasami.

Nie badano wpływu jednoczesnego podawania leków zobojętniających i produktu złożonego

lewodopy z karbidopą na biodostępność lewodopy.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania lewodopy z karbidopą u kobiet w ciąży.

Wyniki badań na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Potencjalne zagrożenie dla zarodka lub płodu u ludzi nie jest znane.

Produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu nie należy stosować w okresie ciąży. Każda kobieta w wieku rozrodczym, która otrzymuje produkt złożony lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu, powinna stosować skuteczną antykoncepcję.

Laktacja

Lewodopa przenika do mleka kobiecego w znaczących ilościach. Podczas leczenia produktem złożonym lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu pacjentki nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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 lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

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 urządzeń mechanicznych w ruchu) do czasu ustąpienia napadów snu i senności (patrz także punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podczas kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich fluktuacjami ruchowymi produkt złożony lewodopy z karbidopą 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, splątanie, zawroty głowy, koszmary senne, senność, uczucie zmęczenia, bezsenność, depresja (bardzo rzadko z 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, zwiększenie popędu płciowego, odrętwienie, drgawki

Częstość nieznana: zaburzenia kontroli impulsów. U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi zawierającymi lewodopę (w tym produktem Dopamar) może wystąpić patologiczna skłonność do hazardu, zwiększony popęd płciowy i nadmierna aktywność seksualna, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub zakupy, nadmierne i kompulsywne objadanie się (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): dyskinezy (częstsze występowanie dyskinez obserwowano w przypadku produktu złożonego lewodopy z karbidopą 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 przerw 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, szczękoscisk.

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, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek

Kurcz powiek może być wczesnym objawem przedawkowania.

Zaburzenia serca

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): kołatanie serca, nieregularna czynność 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 błony śluzowej jamy ustnej, gorzki smak w ustach

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

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 naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, zaczerwienienie twarzy, wypadanie włosów, wykwity, zwiększone pocenie się, 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 choroby

4.9 Przedawkowanie

Leczenie ostrego przedawkowania produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu jest zasadniczo takie samo, jak ostrego przedawkowania lewodopy. Jednak pirydoksyna nie jest skuteczna w odwracaniu działania produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu. Należy kontrolować zapis EKG i obserwować pacjenta w celu wykrycia rozwoju zaburzeń rytmu serca, a w razie konieczności należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwaritmiczne.

Należy brać pod uwagę możliwość zażycia przez pacjenta innych leków jednocześnie z produktem złożonym lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu. Dotychczas nie opisywano doświadczeń z zastosowaniem dializy, dlatego jej skuteczność w leczeniu przedawkowania nie jest znane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: *lewodopa*: leki dopaminergiczne; *karbidopa*: inhibitor dekarboksylazy dopy.

Kod ATC: N04BA02

Produkt złożony retard lewodopy z karbidopą 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 złożony lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu jest szczególnie przydatny w skracaniu czasu „off” u pacjentów z dyskinazami 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 zwykle 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 mniejszej częstotliwości dawkowania, jak produkt w postaci 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 2 godzin po podaniu produktu złożonego 200 mg lewodopy z 50 mg karbidopy w postaci retard i po 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 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.

Średnie maksymalne stężenie lewodopy w osoczu po podaniu pojedynczej dawki produktu lewodopy z karbidopą 100 mg+25 mg w postaci retard stanowiło około 70% wartości dla produktu o mocy 200 mg+50 mg.

Średni czas do uzyskania maksymalnych stężeń w osoczu może być nieco zmniejszony w przypadku produktu o mocy 100 mg+25 mg w porównaniu z produktem o mocy 200 mg+50 mg.

Farmakokinetykę lewodopy po podaniu produktu lewodopy z karbidopą w postaci retard badano u pacjentów z chorobą Parkinsona. Regularne podawanie produktu retard 100 mg+25 mg (w dawkach od 50 mg karbidopy i 200 mg lewodopy do 150 mg karbidopy i 600 mg lewodopy) dwa razy na dobę przez trzy miesiące nie wykazało kumulacji lewodopy w osoczu.

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 osiąga większość tkanek, ale nie ośrodkowy układ nerwowy, ze względu na rozległy 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 katecholaminowych. Wszystkie metabolity wydalone 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 podaniu wielokrotnym, mutagenności i działania rakotwórczego nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję zarówno lewodopa, jak i połączenie karbidopy z lewodopą powodowały wady narządów wewnętrznych i układu szkieletowego u królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza (2,5-3,5 cP)
Hypromeloza (40-60 cP)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwas fumarowy
Sodu stearylofumaran
Żółcień chinolinowa (E104)
Hypromeloza (5,2-7,0 cP)
Makrogol 6000
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 30, 50, 60, 100 i 200 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14852

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

23.09.2008

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