

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dopamar mite, 100 mg + 25 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 100 mg lewodopy (*Levodopum*) i 25 mg karbidopy (*Carbidopum*) w postaci karbidopy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Pomarańczowo-brązowe, okrągłe, tabletki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Idiopatyczna choroba Parkinsona, szczególnie w celu skrócenia okresu wyłączenia („off”) u pacjentów leczonych uprzednio produktem złożonym o natychmiastowym uwalnianiu zawierającym lewodopę z inhibitorem dopa-dekarboksylazy lub samą lewodopą i u których występowały zaburzenia ruchowe.

Ograniczone jest doświadczenie dotyczące stosowania produktu złożonego zawierającego lewodopę z karbidopą w postaci o przedłużonym uwalnianiu, u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lewodopą.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Należy dokładnie określić dawkę dobową produktu. W trakcie dostosowywania dawki należy uważnie obserwować pacjentów, zwłaszcza czy nie występują u nich lub nie nasilają się nudności i nieprawidłowe ruchy mimowolne, takie jak dyskinezy, ruchy płasawicze i dystonia. Kurcz powiek może być wczesnym objawem przedawkowania.

##### ▪ Dawka początkowa

*Pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni lewodopą*

Dopamar mite (100 mg + 25 mg) jest przeznaczony do stosowania u pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie byli leczeni lewodopą lub w celu łatwiejszego zwiększenia dawki u pacjentów otrzymujących produkt Dopamar (200 mg + 50 mg).

Zalecaną dawką początkową jest jedna tabletki 100 mg + 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.

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

W okresie dostosowawczym 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 zastąpienia produktu złożonego zawierającego lewodopę z inhibitorem dopa-dekarboksylazy w postaci o natychmiastowym uwalnianiu produktem w postaci o przedłużonym uwalnianiu*

Zamianę na produkt złożony zawierający lewodopę z karbidopą w postaci o przedłużonym uwalnianiu należy rozpocząć od dawki, która zapewni najwyżej około 10% więcej lewodopy na dobę, jeśli wskazane jest stosowanie dawki ponad 900 mg na dobę. Lewodopę i inhibitor dopa-dekarboksylazy należy odstawić co najmniej 12 godzin przed podaniem produktu złożonego zawierającego lewodopę 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, zaleca się podawanie najmniejszej dawki pod koniec dnia. Dawkę należy dostosować w zależności od odpowiedzi 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 zawierającego lewodopę z karbidopą w postaci o natychmiastowym uwalnianiu produktem o przedłużonym uwalnianiu:

Lewodopa + karbidopa	Dopamar mite (100 mg + 25 mg)	
Dawka dobową lewodopy (mg)	Dawka dobową lewodopy (mg)	Schemat dawkowania
100 - 200	200	1 tabletkę dwa razy na dobę
300 - 400	400	4 tabletki w co najmniej trzech dawkach podzielonych

*Pacjenci leczeni dotychczas wyłącznie lewodopą*

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

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

▪ Dostosowanie dawki

Po ustaleniu leczenia wielkość dawki i częstość podawania produktu leczniczego 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 okresie czuwania. 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 zawierającego lewodopę 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 działanie pierwszej dawki porannej może być opóźnione nawet o godzinę w porównaniu ze standardową odpowiedzią na pierwszą poranną dawkę lewodopy i karbidopy w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

Zmianę dawkowania należy przeprowadzać nie częściej niż co trzy dni.

▪ Dawka podtrzymująca

Ponieważ choroba Parkinsona ma charakter postępujący, zalecane są okresowe kontrolne badania kliniczne stanu pacjenta. Może być konieczne dostosowanie dawkowania produktu złożonego zawierającego lewodopę z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu.

▪ Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u pacjentów 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.

Sposób stosowania

Podczas leczenia produktem Dopamar mite 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.

Dopamar mite można stosować u pacjentów, którzy otrzymują produkty lecznicze z pirydoksyną (witaminą B<sub>6</sub>), gdyż karbidopa hamuje neutralizację działania lewodopy pod wpływem pirydoksyny.

Uwaga

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

▪ Dołączenie innych leków stosowanych w chorobie Parkinsona

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

▪ Przerwanie leczenia

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

Jeśli to możliwe, należy unikać nagłego przerwania leczenia lewodopą.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie nieselektywnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) i selektywnych inhibitorów MAO typu A w skojarzeniu z produktem Dopamar mite jest przeciwwskazane. Podawanie opisanego typu inhibitorów MAO należy przerwać co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Dopamar mite. Produkt ten może być stosowany jednocześnie z selektywnym inhibitorem MAO typu B (np. chlorowodorkiem selegiliny) w zalecanej dawce (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu Dopamar mite jest przeciwwskazane w przypadku:

- nadwrażliwości na lewodopę, karbidopę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- jaskry z wąskim kątem przesączania;
- ciężkiej niewydolności serca;
- ciężkich zaburzeń rytmu serca;
- ciężkiego udaru mózgu.

Lewodopa może uaktywnić rozwój czerniaka złośliwego, dlatego produktu Dopamar mite nie wolno

stosować u pacjentów z podejrzanymi, niezdiagnozowanymi zmianami skórnych lub z czerniakiem w wywiadzie.

Nie należy podawać produktu Dopamar mite, jeśli istnieją przeciwwskazania do stosowania sympatykomimetyków.

#### **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 zawierającego lewodopę 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 dyskinez u pacjentów w zaawansowanym stadium zaburzeń ruchowych jest większa podczas leczenia produktem złożonym zawierającym lewodopę z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu niż w przypadku tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (odpowiednio 16,5% i 12,2%).

Dyskinezy mogą występować u pacjentów uprzednio leczonych samą lewodopą, gdyż dzięki zastosowaniu karbidopy większa ilość lewodopy dociera do mózgu i w konsekwencji powstaje większa ilość dopaminy. Występowanie dyskinez może powodować konieczność zmniejszenia dawki (patrz punkt 4.8).

Produkt złożony zawierający lewodopę 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 lewodopą w skojarzeniu z karbidopą powinni być uważnie obserwowani po zastąpieniu tych leków produktem złożonym zawierającym lewodopę z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu. Przypuszcza się, że opisane reakcje są wynikiem zwiększenia ilości dopaminy w mózgu po podaniu lewodopy, a zastosowanie produktu złożonego zawierającego lewodopę 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 zawierający lewodopę 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 przypadki nagłego zasypiania podczas codziennych zajęć, niekiedy nieświadome i bez objawów ostrzegawczych. 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 zakończenie leczenia.

Produkt złożony zawierający lewodopę z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia lub płuc, astmą oskrzelową, chorobami nerek, wątroby lub układu wewnątrzwydzielniczego, a także u pacjentów z chorobą wrzodową, krwawymi wymiotami lub drgawkami w wywiadzie.

Lewodopę z karbidopą należy stosować ostrożnie u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, u których utrzymują się zaburzenia rytmu pochodzenia przedsionkowego, zatokowego lub komorowego. U tych pacjentów należy szczególnie starannie monitorować czynność serca w początkowym okresie leczenia i podczas dostosowywania dawki.

Produkt złożony zawierający lewodopę 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 produktów zawierających lewodopę z karbidopą, zwłaszcza gdy jednocześnie stosowane są leki przeciwpsychotyczne.

Nie zaleca się stosowania lewodopy z karbidopą w leczeniu polekowych objawów ze strony układu pozapiramidowego lub w płasawicy Huntingtona.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków psychoaktywnych i lewodopy z karbidopą (patrz punkt 4.5).

Tak jak w przypadku lewodopy, podczas długotrwałego leczenia zalecana jest okresowa ocena czynności wątroby, układu krwiotwórczego, układu krążenia i nerek.

Jeśli konieczne jest znieczulenie ogólne, podawanie lewodopy z karbidopą można kontynuować tak długo, jak długo pacjent może przyjmować leki doustne. W przypadku tymczasowego przerwania leczenia, produkt leczniczy można podać w zwykłej dawce, gdy tylko pacjent będzie w stanie przyjmować leki doustne.

#### *Czerniak*

Badania epidemiologiczne wykazały, że u pacjentów z chorobą Parkinsona ryzyko rozwoju czerniaka jest około 2-6-krotnie większe niż w populacji ogólnej. Nie wyjaśniono, czy ryzyko to wynika z samej choroby Parkinsona, czy wywołane jest innymi czynnikami, takimi jak działanie leków stosowanych w jej leczeniu.

Dlatego pacjentom i ich opiekunom należy doradzić regularne kontrolowanie, czy podczas stosowania lewodopy z karbidopą w jakimkolwiek wskazaniu nie wystąpiły na skórze pacjenta zmiany wskazujące na rozwój czerniaka.

#### Zaburzenia kontroli impulsów

Pacjentów należy regularnie kontrolować, czy nie rozwijają się u nich zaburzenia kontroli bodźców. 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 złożonym zawierającym lewodopę z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu, behawioralnych objawów zaburzeń kontroli-bodźców, 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.

#### Zespół dysregulacji dopaminowej (DDS)

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

#### Dzieci i młodzież

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.

#### Badania laboratoryjne

Produkty lecznicze zawierające lewodopę z karbidopą powodowały odchylenia od prawidłowych

wyników różnych badań laboratoryjnych, co może również dotyczyć produktu złożonego lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu. Zmiany te, to m.in. zmiany wyników badań czynności wątroby, takie jak zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT, AlAT, dehydrogenazy mleczanowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny, kwasu moczowego oraz dodatni test Coombsa.

W związku ze stosowaniem produktu złożonego zawierającego lewodopę z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu opisywano zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia glukozy i liczby leukocytów we krwi oraz obecność bakterii i krwi w moczu.

Produkty lecznicze 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 przy zastosowaniu enzymatycznej metody z oksydazą glukozy.

#### Dopamar mite zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu złożonego zawierającego lewodopę z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu z następującymi lekami:

#### Leki przeciwnadciśnieniowe

Po rozpoczęciu stosowania lewodopy z karbidopą u pacjentów leczonych niektórymi lekami przeciwnadciśnieniowymi występowały objawy hipotonii ortostatycznej. Dlatego podczas rozpoczynania leczenia lewodopą z karbidopą może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego.

#### Leki przeciwdepresyjne

Istnieją nieliczne doniesienia o występowaniu działań niepożądanych, w tym nadciśnienia tętniczego i dyskinez, spowodowanych jednoczesnym stosowaniem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i produktów zawierających lewodopę z karbidopą (patrz punkt 4.3 – pacjenci przyjmujący inhibitory MAO).

#### Leki przeciwcholinergiczne

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

#### Inhibitory metylotransferazy katecholowej (COMT) – tolkapon, entakapon

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

#### Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą nasilać niepożądane działanie lewodopy na układ krążenia.

#### Leki zobojętniające

Nie badano wpływu leków zobojętniających podawanych z produktem złożonym zawierającym lewodopę z karbidopą na biodostępność lewodopy.

#### Żelazo

Badania wykazały zmniejszenie biodostępności karbidopy i (lub) lewodopy, jeśli przyjmowane są jednocześnie z siarczanem żelaza lub glukonianem żelaza.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

#### Inne leki

Antagoniści receptora dopaminowego D<sub>2</sub> (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 zawierającym lewodopę z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu należy uważnie obserwować ewentualne osłabienie odpowiedzi terapeutycznej.

Nie zaleca się stosowania produktu złożonego zawierającego lewodopę z karbidopą razem z produktami leczniczymi zmniejszającymi ilość dopaminy (tj. tetrabenazyna) lub z innymi produktami zmniejszającymi zasoby monoamin.

Amantadyna działa synergistycznie z lewodopą i może nasilać jej działania niepożądane. Może być konieczne dostosowanie dawki produktu złożonego zawierającego lewodopę z karbidopą.

Metoklopramid usprawnia opróżnianie żołądka i może zwiększać biodostępność produktu złożonego zawierającego lewodopę z karbidopą.

Jednoczesne stosowanie selegiliny i lewodopy z karbidopą może powodować ciężką hipotonię ortostatyczną, której nie można przypisać samemu złożonemu produktowi zawierającemu lewodopę z karbidopą (patrz punkt 4.3).

Wchłanianie lewodopy może być zaburzone u niektórych pacjentów stosujących dietę wysokobiałkową, gdyż lewodopa konkuruje z niektórymi aminokwasami.

#### Badania laboratoryjne

Patrz punkt 4.4.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### 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 zawierającego lewodopę z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu nie należy stosować w okresie ciąży. Każda kobieta w wieku rozrodczym, która otrzymuje produkt złożony zawierający lewodopę z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu, musi stosować skuteczną antykoncepcję.

#### Karmienie piersią

Znaczące ilości lewodopy i karbidopy przenikają do mleka kobiecego. Lewodopa hamuje uwalnianie prolaktyny, a zatem i laktację. Podczas leczenia produktem Dopamar mite pacjentki nie powinny karmić piersią.

#### Płodność

W badaniach nieklinicznych z zastosowaniem osobno karbidopy i lewodopy nie obserwowano niepożądanego działania na płodność. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z zastosowaniem połączenia lewodopy z karbidopą.

### **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 lub obsługiwanie maszyn.

Pacjenci leczeni lewodopą, u których występuje senność lub epizody nagłego zasypiania, muszą zostać poinformowani o konieczności powstrzymania się od prowadzenia pojazdów lub podejmowania czynności, podczas których osłabienie czujności może powodować ryzyko ciężkiego uszkodzenia ciała lub śmierci (np. podczas obsługiwanie maszyn) do czasu ustąpienia nawracających epizodów nagłego zasypiania i senności (patrz także punkt 4.4).

#### **4.8 Działania niepożądane**

Reakcje niepożądane występujące często u pacjentów otrzymujących lewodopę z karbidopą są wynikiem ośrodkowego działania neurofarmakologicznego dopaminy. Reakcje te można zazwyczaj osłabić zmniejszając dawkę produktu leczniczego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są dyskinezy, w tym ruchy płasawicze, dystoniczne i inne ruchy mimowolne oraz nudności. Skurcz mięśni i kurcz powiek można uznać za wczesne objawy skłaniające do rozważenia zmniejszenia dawki.

Podczas kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami ruchowymi produkt złożony zawierający lewodopę 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 bodźców:* u pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem złożonym lewodopy z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu, może wystąpić patologiczna skłonność do hazardu, zwiększony popęd płciowy i nadmierna aktywność seksualna, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub robienie zakupów, nadmierne i kompulsywne objadanie się (patrz punkt 4.4).

*Zaburzenia psychiczne:* otępienie

*Zespół dysregulacji dopaminowej (DDS):* jest uzależnieniem obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Pacjenci, u których występuje powyższe zaburzenie wykazują zaburzenie kompulsywne związane z przyjmowaniem większych dawek leku niż zalecane do opanowania objawów motorycznych, co może w niektórych przypadkach powodować ciężkie dyskinezy (patrz także punkt 4.4).

##### Zaburzenia układu nerwowego

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



Bradykinezja (epizody „on-off”) mogą występować po upływie kilku miesięcy lub kilku lat od rozpoczęcia leczenia lewodopą i prawdopodobnie wiążą się z postępowaniem 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 (patrz punkt 4.4), parestezje, upadki, zaburzenia chodu, szczękocisk.

Stosowanie produktu 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 utajonego zespołu Hornera, podwójne widzenie, rozszerzenie źrenic, napadowe przymusowe patrzenie 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, 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 naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, zaczerwienienie twarzy, wypadanie włosów, wykwity skórne, zwiększone pocenie się, ciemne zabarwienie potu, plamica Schönleina-Henocha

*Częstość nieznaną:* czerniak złośliwy (patrz punkt 4.3)

#### 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, pogorszenie stanu choroby

#### 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 podejrzanym 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl  
Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

#### 4.9 Przedawkowanie

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

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

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Kod ATC: N04B A02

##### Mechanizm działania

Produkt złożony zawierający lewodopę z karbidopą jest połączeniem karbidopy (inhibitora dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych) oraz lewodopy (metabolicznego prekursora dopaminy) w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu z zastosowaniem polimeru w składzie i przeznaczony jest do stosowania w chorobie Parkinsona.

Produkt złożony zawierający lewodopę z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu jest szczególnie przydatny w skracaniu okresu „off” u pacjentów z dyskinezami i zaburzeniami ruchowymi, leczonych wcześniej produktem złożonym zawierającym lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

##### Działania farmakodynamiczne

U pacjentów z chorobą Parkinsona, wcześniej leczonych produktami zawierającymi lewodopę, mogą występować zaburzenia ruchowe charakteryzujące się zanikaniem skuteczności leku, dyskinezami podczas stosowania maksymalnej dawki i akinezą. Zaawansowana postać zaburzeń ruchowych (zjawisko włączania/wyłączania – „on/off”) charakteryzuje się nieprzewidywalnymi wahaniami od pełnej sprawności ruchowej do bezruchu. Chociaż przyczyny zaburzeń 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.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podczas badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami 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 zaburzeń ruchowych produkt lewodopy z karbidopą w postaci o przedłużonym uwalnianiu zapewniał w warunkach kontrolowanych takie same korzyści terapeutyczne przy mniejszej częstości 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 zawierającego 200 mg lewodopy z 50 mg karbidopy w postaci o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z tabletkami o tej samej mocy w postaci o natychmiastowym uwalnianiu badano u młodych, zdrowych ochotników. Maksymalne stężenie lewodopy w osoczu stwierdzono po upływie około 2 godzin po podaniu produktu złożonego o przedłużonym uwalnianiu zawierającego 200 mg lewodopy z 50 mg karbidopy w porównaniu z 0,75 godziny po podaniu tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. Średnie maksymalne stężenie lewodopy w osoczu było mniejsze o 60% po podaniu produktu 200 mg+50 mg w postaci o przedłużonym uwalnianiu niż po zastosowaniu tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Wchłanianie lewodopy po podaniu produktu 200 mg+50 mg w postaci o przedłużonym uwalnianiu trwało nieprzerwanie przez 4 do 6 godzin. W badaniach tych stężenia lewodopy w osoczu 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 o przedłużonym uwalnianiu 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 o przedłużonym uwalnianiu stanowiło około 70% wartości tego parametru po podaniu produktu w tej samej postaci o mocy 200 mg+50 mg.

Średni czas uzyskania maksymalnych stężeń lewodopy w osoczu był nieco krótszy w przypadku produktu o mocy 100 mg+25 mg w postaci o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z produktem o mocy 200 mg+50 mg w tej samej postaci.

Farmakokinetykę lewodopy po podaniu produktu lewodopy z karbidopą w postaci o przedłużonym uwalnianiu badano u pacjentów z chorobą Parkinsona. Regularne podawanie produktu o przedłużonym uwalnianiu o mocy 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 jest intensywnie transportowana do większości tkanek, ale nie do ośrodkowego układu nerwowego, ze względu na rozległy metabolizm obwodowy. Lewodopa nie wiąże się z białkami osocza.

Lewodopa przenika przez barierę krew-mózg z wykorzystaniem aktywnego, choć osiągającego stan wysycenia układu transportującego dla dużych cząsteczek aminokwasów obojętnych.

Karbidopa nie przenika przez barierę krew-mózg. Zarówno lewodopa, jak i karbidopa przenikają przez łożysko i 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 przez nerki. Po podaniu doustnym około 50% dawki stwierdza się w moczu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach dotyczące farmakologicznego 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 rozwojowe narządów wewnętrznych i układu szkieletowego u królików.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Hypromeloza  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Kwas fumarowy  
Sodu stearylofumarany  
Makrogol 6000  
Żółcień chinolinowa (E104)  
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 podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń 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 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE**

## **DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 14851

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.09.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.07.2017 r.

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

07.10.2019 r.