

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Parkador 250 mg/25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține levodopa 250 mg și carbidopa monohidrat echivalent cu carbidopa 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate ovale, albe sau aproape albe, comprimate ovale albe sau aproape albe, gravate cu "LC 250" și linie mediană pe o față. Dimensiuni aproximative de 16 mm lungime și 8 mm grosime. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Parkador este indicat la adulți pentru tratamentul bolii Parkinson.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Doza optimă de Levodopa/Carbidopa trebuie determinată pentru fiecare pacient în parte printr-o stabilire treptată atentă a dozei. În Parkador levodopa și carbidopa sunt prezente în raport 10:1

Pentru dozele care nu sunt disponibile cu acest medicament, vă rugăm să consultați alte medicamente autorizate care conțin levodopa și carbidopa.

Conșiderații generale. Dozele trebuie ajustate în funcție de nevoile individuale ale pacientului. Acest lucru poate necesita ajustarea atât a dozei individuale, cât și a frecvenței de administrare.

Studiile arată că, carbidopa inhibă funcția dopadecarboxilazei periferice la doze zilnice de aproximativ 70-100 mg. Pacienții cărora li se administrează doze de carbidopa mai mici decât aceasta sunt mai predispuși la apariția senzației de greață și a vărsăturilor.

Medicamentele antiparkinsoniene, altele decât levodopa în monoterapie, pot fi menținute în timpul administrării Parkador, deși este posibil să fie necesară ajustarea dozei acestora.

Doza inițială uzuală:

Combi-nația Levodopa/Carbidopa 50 mg/12,5 mg comprimate pot fi utilizate pentru a facilita ajustarea dozei în funcție de necesitățile pacientului.

Dacă se utilizează Levodopa/Carbidopa 50 mg/12,5 mg comprimate, tratamentul poate fi inițiat prin administrarea unui comprimat de trei sau patru ori pe zi. Cu toate acestea, este posibil ca acest lucru să nu asigure concentrația optimă de carbidopa. Doza poate fi crescută cu un comprimat în fiecare zi sau la două zile până când doza totală este de opt comprimate (două comprimate de patru ori pe zi).

Răspunsul terapeutic a fost observat în decurs de o zi, chiar după o singură doză. O doză efica-ce este, în general obținută în decurs de șapte zile. Acest lucru durează săptămâni sau luni atunci când levodopa este administrată în monoterapie.

Terapia de întreținere: Tratamentul trebuie ajustat individual și în funcție de răspunsul terapeutic dorit. Este necesară o doză de carbidopa de cel puțin 70-100 mg/zi pentru inhibarea optimă a dopa-decarboxilării periferice a levodopa.

Dacă este necesar, doza de Levodopa/Carbidopa 25 mg/100 mg comprimate poate fi crescută cu un comprimat în fiecare zi sau o dată la două zile, până la un maxim de opt comprimate pe zi. Atunci când este necesară o cantitate mai mare de levodopa, trebuie să se înlocuiască cu comprimate 250 mg/25 mg, în doză de un comprimat de trei sau patru ori pe zi. Dacă este necesar, doza de 250 mg/25 mg comprimate poate fi crescută cu un comprimat în fiecare zi sau o dată la două zile până la maximum opt comprimate pe zi. Experiența cu o doză zilnică totală mai mare de 200 mg de carbidopa este limitată.

Întreruperea tratamentului: Dacă tratamentul cu Parkador trebuie întrerupt temporar, de exemplu înainte de anestezie, doza zilnică obișnuită trebuie reluată imediat ce este posibilă administrarea orală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii nu au fost stabilite și, prin urmare, Parkador nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare
Administrare orală.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

Utilizarea inhibitorilor neselectivi ai monoaminoxidazei (MAO) este contraindicată în asociere cu carbidopa/levodopa. Utilizarea MAO trebuie întreruptă cu cel puțin două săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu carbidopa/levodopa. Levodopa/Carbidopa poate fi administrat concomitent cu inhibitori selectivi ai MAO-B (de exemplu, clorhidrat de selegilină) în dozele recomandate (vezi pct. 4.5).

Afecțiuni în care sunt contraindicate adrenergicele, de exemplu feocromocitom, hipertiroidism, sindrom Cushing, afecțiuni cardiovasculare severe.

Combi-nația Levodopa/Carbidopa nu trebuie administrată la pacienții cu glaucom cu unghi îngust.

Deoarece levodopa poate activa melanomul malign, Levodopa/Carbidopa nu trebuie administrată la pacienții cu leziuni cutanate suspecte nediate diagnosticate sau cu antecedente de melanom.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Combinăția Levodopa/Carbidopa nu este recomandată pentru tratamentul simptomelor extrapiramidale induse de medicamente.

Ca și în cazul levodopei, Levodopa/Carbidopa poate provoca mișcări involuntare și tulburări psihice. Se presupune că aceste efecte se datorează concentrațiilor crescute de dopamină din creier, iar continuarea tratamentului cu Levodopa/Carbidopa poate determina reapariția simptomelor. Reducerea dozei poate fi necesară în astfel de cazuri. Toți pacienții trebuie atent monitorizați pentru apariția modificărilor psihice, semnelor precece de depresie și tendințe suicidare asociate. Se recomandă prudență în tratamentul pacienților cu antecedente de psihoză sau cu psihoză curentă.

Se recomandă prudență în utilizarea concomitentă a antipsihoticelor cu Levodopa/Carbidopa (vezi pct. 4.5).

Se recomandă prudență la administrarea Levodopa/Carbidopa la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare sau pulmonare severe, astm bronșic, afecțiuni renale, hepatice sau endocrinologice sau antecedente de ulcer peptic (datorită riscului de hemoragie gastro-intestinală superioară) sau convulsii.

Ca și în cazul levodopei, se recomandă prudență la administrarea de Levodopa/Carbidopa la pacienții cu antecedente de infarct miocardic recent care prezintă aritmii atriale, ventriculare sau nodale. În astfel de cazuri, funcția cardiacă trebuie monitorizată cu deosebită atenție la începutul tratamentului și în timpul ajustării dozei.

Levodopa/Carbidopa poate fi utilizată cu prudență la pacienții cu glaucom cronic cu unghi deschis, cu condiția ca presiunea intraoculară să fie bine controlată și să fie monitorizată cu atenție pentru orice modificări în timpul tratamentului.

Un sindrom asemănător cu sindromul neuroleptic malign, care implică rigiditate musculară, creșterea temperaturii corporale, modificări psihice și creșterea nivelului seric al creatin-kinazei, a fost observat în legătură cu întreruperea bruscă a medicației antiparkinsoniene. Prin urmare, starea pacientului trebuie monitorizată cu atenție dacă doza de Levodopa/Carbidopa este redusă brusc sau dacă tratamentul este întrerupt, în special dacă pacientul utilizează neuroleptice.

Somnolență diurnă și episoade de somn: S-au observat somnolență și episoade de somn în legătură cu utilizarea levodopa (vezi pct. 4.8). Au fost raportate, în cazuri foarte rare, episoade bruște de somn în timpul zilei, în unele cazuri fără conștientizare sau simptome premergătoare. Pacienții trebuie să fie informați despre acest lucru și sfătuiți să manifeste prudență atunci când conduc un autovehicul sau folosesc utilaje în timpul tratamentului cu levodopa. Pacienții care au prezentat somnolență și/sau episoade bruște de somn trebuie să evite conducerea unui autovehicul și operarea utilajelor.

Ca și în cazul levodopa, se recomandă monitorizarea regulată a funcției hepatice, hematopoietice, cardiovasculare și renale în timpul tratamentului pe termen lung (vezi pct. 4.8).

Dacă este necesară anestezia generală, tratamentul cu Levodopa/Carbidopa poate fi continuat atât timp cât este permisă ingerarea orală de lichide și medicamente. Dacă tratamentul este întrerupt, administrarea dozei zilnice normale poate fi continuată de îndată ce pacientul este capabil să ia medicamente pe cale orală.

Melanom: Studiile epidemiologice au arătat că riscul de apariție a melanomului este mai mare (de 2 până la aproximativ 6 ori) la pacienții cu boala Parkinson decât la populația generală. Nu a fost investigat dacă riscul crescut se datorează bolii Parkinson sau altor factori, cum ar fi medicamentele utilizate pentru tratamentul bolii Parkinson.

Din motivele menționate mai sus, pacientul și echipa medicală sunt sfătuiți să monitorizeze frecvent și regulat pielea pacientului pentru a depista orice semne de melanom atunci când pacientul utilizează

Levodopa/Carbidopa pentru orice indicație. Într-o situație ideală, un expert (cum ar fi un dermatolog) ar trebui să examineze periodic pielea pacientului.

Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD) este o tulburare de dependență diagnosticată la unii pacienți tratați cu combinația de carbidopa și levodopa și are ca rezultat utilizarea excesivă a produsului. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții și aparținătorii acestora trebuie să fie avertizați cu privire la riscul de SDD (vezi și pct. 4.8).

Tulburări de control al impulsurilor: Starea pacientului trebuie monitorizată în mod regulat pentru a depista orice tulburări de control al impulsurilor (vezi pct. 4.8). Pacienții și aparținătorii acestora trebuie informați că simptomele comportamentale asociate tulburărilor de control al impulsurilor (cum ar fi jocurile de noroc patologice, libidoul crescut, hipersexualitatea, cheltuielile sau cumpărăturile compulsive, mâncatul compulsiv și alimentația compulsivă) pot apărea la pacienții care utilizează un agonist al dopaminei sau un alt medicament dopaminergic care conține levodopa, cum ar fi carbidopa/levodopa. Se recomandă reevaluarea tratamentului dacă apar astfel de simptome.

Hipotensiune ortostatică: Levodopa/Carbidopa poate induce hipotensiune ortostatică. Prin urmare, Levodopa/Carbidopa trebuie administrată cu prudență la pacienții care iau alte medicamente care pot provoca hipotensiune ortostatică (vezi și pct. 4.5 și 4.8).

Excipient

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu pe doză, adică este în esență "fără sodiu.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se recomandă Trebuie să se manifeste prudență la utilizarea Levodopa/Carbidopa în asociere cu următoarele medicamente:

Antidepresive

Inhibitorii de monoaminoxidază sunt contraindicați la pacienții cărora li se administrează Levodopa/Carbidopa (vezi pct. 4.3). În unele cazuri rare, administrarea concomitentă de Levodopa/Carbidopa și antidepresive triciclice a fost asociată cu reacții adverse, cum sunt hipertensiune arterială și tulburări de mișcare.

Antihipertensive

Hipotensiunea arterială posturală simptomatică a apărut atunci când Levodopa/Carbidopa a fost adăugată la schema terapeutică a pacienților care cărora li se administrează antihipertensive. Prin urmare, este posibil să fie necesară ajustarea dozei de medicament antihipertensiv atunci când se începe tratamentul cu levodopa/ carbidopa.

Fier

Studiile au demonstrat o scădere a biodisponibilității carbidopa și / sau levodopa, atunci când sunt co-administrate cu sulfat feros sau gluconat feros.

Prin urmare, administrarea Levodopa/Carbidopa și a preparatelor de fier trebuie să fie separate de un interval de timp cât mai mare posibil.

Anticolinergice

Anticolinergicele pot acționa sinergic cu levodopa pentru a reduce tremorul. Cu toate acestea, utilizarea combinată poate exacerba mișcările involuntare anormale. Anticolinergicele pot diminua efectele levodopa prin întârzierea absorbției acesteia. Poate fi necesară o ajustare a dozei de carbidopa/levodopa.

Inhibitori COMT (tolcaponă, entacaponă)

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor COMT (Catechol-O-Metil Transferază) și a Levodopa/Carbidopa poate crește biodisponibilitatea levodopei. Doza de Levodopa/Carbidopa poate necesita ajustare.

Alte medicamente

Antagoniștii receptorilor D₂ dopaminergici

Antagoniștii receptorilor D₂ dopaminergici (ex. fenotiazine, butirofenone și risperidonă) și izoniazida pot reduce efectul terapeutic al levodopa. În plus, s-a constatat că fenitoina și papaverina afectează eficacitatea levodopa în tratamentul bolii Parkinson. Pacienții tratați cu aceste medicamente concomitent cu levodopa/carbidopa trebuie monitorizați pentru diminuarea răspunsului terapeutic.

Combinarea Levodopa/Carbidopa poate fi administrată la pacienții cu boala Parkinson în tratament cu vitamine care conțin clorhidrat de piridoxină (vitamina B6).

Amantadina are efect sinergic cu levodopa și poate crește evenimentele adverse legate de levodopa. Poate fi necesară o ajustare a dozei de levodopa/carbidopa.

Simpaticomimeticele pot crește evenimentele adverse cardiovasculare legate de levodopa.

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu Levodopa/Carbidopa a medicamentelor (cum sunt reserpina și tetrabenazina) care determină deficit de dopamină și alte monoamine.

Hipotensiune arterială ortostatică severă

Hipotensiunea arterială ortostatică severă a fost asociată cu administrarea selegilinei în asociere cu levodopa/carbidopa, care nu poate fi atribuită levodopa/carbidopa,.

Deoarece levodopa intră în competiție cu anumiți aminoacizi, o dietă bogată în proteine poate reduce absorbția acesteia.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Nu se cunosc efectele Levodopa/Carbidopa asupra sarcinii la om, dar atât levodopa, cât și combinațiile de levodopa și carbidopa au determinat malformații viscerale și osoase la iepuri (vezi pct. 5.3).

Administrarea de Levodopa/Carbidopa la femeile gravide necesită, prin urmare, evaluarea raportului r beneficii ale medicamentului și riscurilor în timpul sarcinii.

Alăptare

Nu se cunoaște dacă carbidopa este excretată în laptele uman. Într-un studiu la o mamă cu boala Parkinson care alăpta s-a raportat excreția de levodopa în lapte. Deoarece multe medicamente sunt excretate în laptele uman și datorită potențialului de reacții adverse la sugari, trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea tratamentului cu levodopa/carbidopa, luând în considerare beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitate

În studiile preclinice nu au fost detectate efecte adverse asupra fertilității la administrarea de carbidopa în monoterapie sau concomitent cu levodopa. Vezi și pct.5.3.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Levodopa/Carbidopa poate provoca reacții adverse, cum sunt amețeli și somnolență, care pot afecta capacitatea pacientului de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi și pct. 4.8).

Pacienții cărora li se administrează levodopa și care prezintă somnolență și/sau episoade bruște de somnolență trebuie sfătuiți să evite conducerea unui autovehicul și efectuarea altor sarcini (de exemplu, operarea utilajelor) în cazul în care capacitatea de reacție afectată ar putea cauza un risc de leziuni grave sau deces pentru ei înșiși sau pentru alte persoane, până când episoadele repetate de somn și somnolență se remit (vezi și pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse care apar frecvent la pacienții cărora li se administrează Levodopa/Carbidopa se datorează efectelor neurofarmacologice ale dopaminei asupra SNC. De obicei, acestea pot fi ameliorate prin reducerea dozei. Cele mai frecvente efecte adverse sunt tulburările de mișcare, cum ar fi tulburările de tonus muscular asemănătoare coreei și alte mișcări involuntare, și greața. Contractiile musculare și blefarospasmul pot fi luate ca semne timpurii pentru a lua în considerare reducerea dozei.

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$) foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile).

Alte reacții adverse raportate în studiile clinice sau în utilizarea clinică includ:

Clasificarea pe aparate, organe și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții ale tractului urinar
Tulburări hematologice și limfatic	Rare	Leucopenie, anemie hemolitică și nehemolitică, trombocitopenie, agranulocitoză
Tulburări metabolice și nutriție	Frecvente	Pierderea apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Halucinații, depresie cu tentative foarte rare de suicid, confuzie, vise anormale
	Mai puțin frecvente	Agitație
	Rare	Episoade psihotice cu sunt iluzii și paranoia
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom de dereglare a dopaminei
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Tulburări de mișcare (cum sunt cele asemănătoare mișcărilor coreice), tulburări ale tonusului muscular și alte mișcări compulsive
	Frecvente	Episoade de mișcare lentă (fenomenul "on-off"), amețeli, tulburări senzoriale, somnolență, inclusiv cazuri foarte rare de somnolență excesivă în timpul zilei și episoade bruște de somn.
	Mai puțin frecvente	Leșin
	Rare	Sindrom neuroleptic (vezi pct. 4.4), demență. Convulsiile au apărut rar, dar nu s-a stabilit o relație de cauzalitate cu tratamentul cu levodopa/carbidopa.
Tulburări vasculare	Frecvente	Efecte orostatice, cum sunt episoade de hipotensiune arterială ortostatică
	Rare	Hipertensiune arterială, flebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Greață, vărsături, diaree
	Rare	Sângerare gastrointestinală, ulcer duodenal, salivă închisă la culoare
Afecțiuni cutanate și ale	Mai puțin frecvente	Urticarie

țesutului subcutanat		
	Rare	Prurit, purpură Henoch Schönlein, alopecie, erupție cutanată tranzitorie, transpirație nocturnă, angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Urină închisă la culoare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Durere toracică

MedDRA Alte reacții adverse care au fost observate în legătură cu terapia cu levodopa sau cu terapia combinată cu Levodopa/Carbidopa și care pot fi asociate cu terapia cu Levodopa/Carbidopa includ:

Clasificarea pe aparate, organe și sisteme	Reacții adverse
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	Melanom malign (vezi pct. 4.3)
Tulburări psihice	<p>Insomnie, anxietate, euforie, dezorientare, bruxism</p> <p>Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD) este o tulburare de dependență diagnosticată la unii pacienți tratați cu combinația de carbidopa și levodopa. Aceasta implică abuzul compulsiv al unui medicament dopaminergic și utilizarea unor doze de medicament mai mari decât cele necesare pentru ameliorarea simptomelor motorii. Acest lucru poate duce uneori la apariția unor diskinezii severe (vezi și pct. 4.4).</p> <p>Tulburări de control al impulsurilor: Jocurile de noroc patologice, libidoul crescut, hipersexualitatea, cheltuielile sau cumpărăturile compulsive, consumul excesiv de alimente și mâncatul compulsiv au fost raportate la pacienții care au utilizat un agonist al dopaminei și/sau un alt medicament dopaminergic și, în cazuri rare, la pacienții care au utilizat levodopa, inclusiv Levodopa/Carbidopa (vezi pct. 4.4).</p>
Tulburări ale sistemului nervos	Tulburarea vigilenței, agitație, gust amar în gură, slăbiciune, cefalee, activarea sindromului Horner latent, ataxie, creșterea tremorului mâinilor, amorțeală
Tulburări oculare	Diplopie, vedere încetșoșată, midriază, crampe oculare, blefarospasm
Tulburări vasculare	Bufeuri, înroșirea bruscă a feței și gâtului
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Răgușeală, modificări în ritmul respirației, sughit
Tulburări gastrointestinale	Xerostomie, salivație crescută, tulburări de deglutiție, dureri abdominale și alte simptome abdominale, constipație, flatulență, afecțiuni ale abdomenului superior, înțepături în limbă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Diaforeză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare, trismus
Tulburări renale și ale căilor urinare	Retenție urinară, incontinență urinară

Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânului	Priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, stare de rău, edeme, slăbiciune, fatigabilitate, dificultăți de mers
Investigații	<p>Creșterea sau pierderea în greutate</p> <p>Modificări ale valorilor de laborator au fost detectate la pacienții cărora li s-a administrat tratament în asociere cu carbidopa și cu levodopa și, prin urmare, pot apărea și în cazul tratamentului cu levodopa/carbidopa.</p> <p>Acestea includ valori crescute la testele funcției hepatice, cum sunt valorile serice ale fosfatazei alcaline, AST, ALT și lactat dehidrogenazei, bilirubinei și ureei sanguine, creatininei, uraților și testul Coombs pozitiv.</p> <p>Au apărut valori scăzute ale hemoglobinei și hematocritului, valori crescute ale glicemiei, precum și prezența leucocitelor, bacteriilor și sânge în urină.</p> <p>Combinările de Levodopa/Carbidopa pot determina rezultat fals pozitiv pentru corpii cetonici urinari atunci când se utilizează benzile de testare urinare în determinarea cetonuriei. Această reacție nefiind modificată prin fierberea probei de urină. Poate apărea rezultat fals negativ la utilizarea metodei glucooxidazei pentru testarea glucozuriei.</p>
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Tendința de cădere

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Toxicitate: 100 mg administrați la copilul de 2 ani nu au provocat niciun simptom după administrarea de cărbune activat. 5 g administrate la adult au dat o intoxicație moderată.

Simptome:

Greață, vărsături, agitație, agitație motorie, agitație, dischinezie, mișcări de tip coree, halucinații, convulsii, tahicardie sinusală, hipertensiune arterială (poate fi urmată de hipotensiune arterială posturală) și tulburări electrolitice.

În unele cazuri rabdomioliză și insuficiență renală.

Tratament:

Tratamentul supradozajului acut cu Levodopa/Carbidopa este, în linii mari, același ca și tratamentul supradozajului acut cu levodopa, totuși, piridoxina nu contracarează eficient efectele carbidopa/levodopa.

Trebuie inițiată monitorizarea ECG și pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru orice aritmie.

Trebuie administrat un tratament antiaritmie adecvat, după caz. De asemenea, avut în vedere ca, pe

lângă Levodopa/Carbidopa comprimate, pacientul să fi luat și alte medicamente. Până în prezent, nu există date privind utilizarea dializei și, prin urmare, nu se cunoaște semnificația acesteia în abordarea terapeutică a unui supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiparkinsoniene, medicamente dopaminergice, dopamină și derivați, codul ATC: N04BA02.

Mecanism de acțiune

Levodopa/Carbidopa este o combinație de carbidopa, un inhibitor al decarboxilazei aminoacizilor aromatici, și levodopa, precursor metabolic al dopaminei, pentru tratamentul bolii Parkinson.

Levodopa/Carbidopa este eficace în ameliorarea multor simptome ale bolii Parkinson, în special a rigidității musculare și a bradikineziei. Levodopa/Carbidopa reduce tremorul, dificultățile de deglutiție, sialoreea și instabilitatea posturală asociate adesea cu boala Parkinson.

Simptomele bolii Parkinson au fost asociate cu golirea depozitelor de dopamină din corpus striatum al creierului. Levodopa ameliorează simptomele bolii Parkinson prin decarboxilarea în dopamină în creier.

În urma administrării orale, levodopa este decarboxilată rapid în dopamină în țesuturile extracerebrale și doar o cantitate mică de levodopa intră neschimbată în sistemul nervos central. Prin urmare, administrarea de doze mari de levodopa la intervale scurte este necesară pentru a obține un răspuns terapeutic suficient. Acest lucru determină adesea diverse efecte adverse, dintre care unele se datorează dopaminei formate în țesuturile extracerebrale.

tic suficient. Acest lucru determină adesea diverse efecte adverse, dintre care unele se datorează dopaminei formate în țesuturile extracerebrale.

Carbidopa, care nu traversează bariera hemato-encefalică, inhibă decarboxilarea levodopa în țesuturile extracerebrale, lăsând mai multă levodopa disponibilă pentru a fi transportată în creier și convertită ulterior în dopamină. Deoarece Levodopa/Carbidopa reduce unele dintre efectele adverse care apar în cazul monoterapiei cu levodopa, obținerea ameliorării simptomelor bolii Parkinson cu Levodopa/Carbidopa este posibilă la un număr mai mare de pacienți.

Proprietăți farmacodinamice

Efectul de inhibare a decarboxilazei de către carbidopa este limitat la țesuturile extracerebrale, astfel încât utilizarea combinată a carbidopa și levodopa permite ca o cantitate mai mare de levodopa să pătrundă în creier. Atunci când carbidopa și levodopa au fost administrate concomitent, concentrația de levodopa în plasmă a fost considerabil mai mare decât cu aceeași doză de levodopa singură, în timp ce concentrațiile plasmatiche ale celor doi metaboliți principali ai levodopei, dopamina și acidul homovanilic, au fost considerabil reduse.

Componenta carbidopa din Levodopa/Carbidopa nu reduce efectele adverse cauzate de efectele SNC ale levodopei. Deoarece Levodopa/Carbidopa permite pătrunderea în creier a unor cantități mai mari de levodopa, în special atunci când greața și vărsăturile nu sunt factori limitativi ai dozei, anumite efecte adverse de origine SNC, de exemplu dischinezia, pot apărea la doze mai mici și mai devreme în timpul tratamentului cu Levodopa/Carbidopa decât în cazul tratamentului cu levodopa.

La doze orale de 10-25 mg, s-a constatat că, clorhidratul de piridoxină (vitamina B6) inversează rapid efectele antiparkinsoniene ale levodopa.

Se știe că, clorhidratul de piridoxină (vitamina B6) accelerează metabolizarea levodopa în dopamină în țesuturile periferice, dar carbidopa previne acest efect. Nu s-a observat nicio anulare a efectului terapeutic într-un studiu în care pacienților care primeau o combinație de carbidopa și levodopa și le-a fost administrat 100-500 mg de piridoxină zilnic.

Copii și adolescenți

Instrucțiuni privind tratamentul pacienților copii și adolescenți, vezi pct. 4.2.

5.2. Proprietăți farmacinetice

Absorbție

Timpul de înjumătățire plasmatică. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a levodopa este de aproximativ 50 de minute. Atunci când carbidopa și levodopa sunt administrate concomitent, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a levodopei este prelungit la aproximativ 1,5 ore.

Debutul acțiunii la utilizarea dozelor standard. Răspunsul terapeutic a fost observat în decurs de o zi, chiar după o singură doză. Efectul terapeutic complet este de obicei obținut în decurs de șapte zile.

Biotransformare

Metabolizarea carbidopa. Atunci când carbidopa radiomarcată a fost administrată pe cale orală la subiecți sănătoși și la pacienți cu boala Parkinson, nivelurile plasmatice maxime de radioactivitate au fost atinse în 2-4 ore la subiecții sănătoși și în 1,5-5 ore la pacienți. Cantități aproximativ egale au fost excretate în urină și în fecale în ambele grupuri.

Compararea metaboliților urinari la subiecții sănătoși și la pacienți a indicat faptul că amedicamentul a fost metabolizat în aceeași proporție în ambele grupuri. Medicamentul nemetabolizat a fost excretat în urină timp de 7 ore și a reprezentat 35% din radioactivitatea totală excretată în urină. După această perioadă, au fost excretați numai metaboliți. Nu au fost identificate hidrazine.

Printre metaboliții au fost identificați acidul α -metil-3-metoxi-4-hidroxifenilpropionic și acidul α -metil-3,4-dihidroxifenilpropionic. În cadrul studiilor, aceștia au reprezentat 14% și, respectiv, 10% din cantitatea totală de metaboliți radioactivi excretați. În plus, au fost detectați doi metaboliți minori; unul a fost identificat ca fiind 3,4-dihidroxifenilacetona, iar celălalt a fost identificat provizoriu ca fiind N-metilcarbidopa. Ambii au reprezentat mai puțin de 5% din cantitatea totală de metaboliți excretați în urină. Carbidopa nemetabolizată a fost, de asemenea, excretată în urină. Nu au fost observați conjugați.

Metabolizarea levodopa. Levodopa este absorbită rapid din tractul gastrointestinal și este metabolizată în proporție mare. Se pot forma mai mult de 30 de metaboliți, dar este metabolizată în principal în dopamină, epinefrină și noradrenalină, iar ulterior în acid dihidroxifenilacetic, acid homovanilic și acid vanililmandelic. 3-O-metildopa apare în plasmă și în lichidul cefalorahidian. Nu se cunoaște semnificația.

Dacă se administrează în doză unică levodopa marcată radioactiv la pacienții cu boala Parkinson aflați în repaus alimentar, nivelul maxim de radioactivitate detectat în plasmă este atins în decurs de 0,5-2 ore, iar radioactivitatea rămâne detectabilă timp de 4-6 ore.

Aproximativ 30% din radioactivitate asociată cu concentrațiile maxime apare sub formă de catecolamine, 15% sub formă de dopamină și 10% sub formă dopa. Compușii radioactivi sunt excretați rapid în urină, iar o treime din doză poate fi detectată în urină în decurs de 2 ore. În urină, 80-90 % din metaboliți sunt acizi fenilcarboxilici, în principal acid homovanilic. Peste 24 de ore, 1-2 % din radioactivitatea recuperată este dopamină și mai puțin de 1 % este epinefrină, norepinefrină și levodopa nemetabolizată.

Efectul carbidopa asupra metabolizării levodopei. În studiile efectuate pe subiecți sănătoși, carbidopa a crescut concentrația plasmatică de levodopa în mod semnificativ din punct de vedere statistic comparativ cu placebo. Efectul a fost observat atât atunci când carbidopa a fost administrată înainte

de levodopa, cât și atunci când ambii agenți medicamentoși au fost administrați simultan. Într-un studiu, administrarea prealabilă de carbidopa, a crescut concentrația plasmatică de levodopa obținută cu o singură doză de aproximativ 5 ori și a prelungit durata concentrațiilor plasmatică măsurabile de levodopa de la 4 ore la 8 ore. Rezultate similare au fost obținute în studiile în care agenții medicamentoși au fost administrați simultan.

Într-un studiu în care pacienților cu boala Parkinson li s-a administrat carbidopa și ulterior o doză unică de levodopa marcată cu tulpină, timpul de înjumătățire terminal al radioactivității în plasma pentru levodopa a fost prelungit de la 3 ore la 15 ore. Carbidopa a crescut de cel puțin 3 ori radioactivitatea privind levodopa nemetabolizată. Administrarea prealabilă de carbidopa a redus cantitatea de dopamină și acid homovanilic atât în plasmă, cât și în urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de toxicitate

Valoarea DL_{50} a carbidopa administrată pe cale orală este de 1 750 mg/kg la șoarecii adulți femele, 4 810 mg/kg la șobolanii adulți tineri femele și 5 610 mg/kg la șobolanii adulți tineri masculi.

Toxicitatea acută a carbidopa administrată pe cale orală este similară la șobolanii recent înțărcați și la șobolanii adulți, dar este mai toxică pentru șobolanii nou-născuți. În cadrul studiilor, efectele agentului medicamentos au fost similare la șoareci și șobolani, provocând ptoză a pleoapelor, ataxie și activitate redusă. Scăderea ritmului respirator a fost observată la șoareci. Animalele au murit, de obicei, în termen de 12 ore, dar unele decese au fost observate până la 12 zile mai târziu.

Valoarea DL_{50} a levodopa administrată pe cale orală variază de la 800 mg/kg observată la șobolanii masculi și femele nou-născuți la 2 260 mg/kg observată la șobolanii femele adulți tineri. În studiile pe animale, levodopa a provocat vocalizări, iritabilitate, excitație, ataxie și o activitate crescută care au fost urmate de o activitate redusă în decurs de 1-2 ore. Animalele au murit, de obicei, între 30 de minute și 12 ore, dar unele decese au fost observate până la 5 zile mai târziu.

Valorile DL_{50} ale diferitelor combinații orale de carbidopa și levodopa la șoareci variază de la 1 930 mg/kg (raportul Levodopa/Carbidopa 1:1) la 3 270 mg/kg (raportul Levodopa/Carbidopa 1:3). Cifrele indică doza totală de carbidopa/levodopa. În cadrul studiilor, valorile DL_{50} observate cu raportul 1:3 nu s-au modificat esențial la rapoartele 1:4, 1:5 și 1:10. Rapoartele de 1:3, 1:4, 1:5 și 1:10 au fost mai puțin toxice decât rapoartele de 1:1 și 1:2. Simptomele de toxicitate au inclus poziția verticală a cozii, piloerecție, ataxie, lăcrimare și activitate crescută. La 1 500 mg/kg și la doze mai mari, s-au observat convulsii clonice și iritabilitate crescută. La 4 120 mg/kg și la doze mai mari, s-a observat un tremor grosier al capului și al corpului. La dozele de 4 120-5 780 mg/kg, animalele au murit de obicei între 30 de minute și 12 ore, iar la nivelul dozei de 2 940 mg/kg s-au observat decese până la 12 zile mai târziu.

Toxicitatea pe termen lung a carbidopa administrată pe cale orală a fost investigată la doze zilnice de 25-135 mg/kg în studii de un an la maimuțe și în studii de 96 de săptămâni la șobolani. La maimuțe nu au fost observate efecte care să poată fi atribuite agentului medicamentos. La unii șobolani a apărut atonie la toate grupele de doze. În grupul de șobolani care a primit cea mai mare doză, greutatea medie a rinichilor a fost semnificativ mai mare decât la martorii comparabili, deși nu s-au constatat modificări macroscopice sau microscopice care să explice această constatare. Nu au existat modificări histologice care să poată fi atribuite expunerii. Carbidopa nu a avut niciun efect asupra tipurilor de tumori sau asupra incidenței tumorilor într-un studiu de 96 de săptămâni la șobolani.

La câini, carbidopa a cauzat deficit de piridoxină, care a putut fi prevenit prin administrarea concomitentă de piridoxină.

Cu excepția deficienței de piridoxină observată la câini, nu a fost observată nicio toxicitate asociată hidrazinei cu carbidopa.

Atunci când carbidopa și levodopa au fost administrate pe cale orală în trei doze diferite la maimuțe timp de 54 de săptămâni și la șobolani timp de 106 săptămâni, efectele fizice principale s-au datorat efectelor farmacologice ale agenților medicamentoși. Dozele utilizate în cadrul studiului au fost (carbidopa/levodopa) 10/20, 10/50 și 10/100 mg/kg/zi. Nu au fost observate efecte fizice clare la nivelul dozei de 10/20 mg/kg/zi.

La maimuțe s-a observat hiperactivitate la dozele de 10/50 și 10/100 mg/kg/zi. Hiperactivitatea a persistat timp de 32 de săptămâni la doza de 10/100 mg/kg/zi, dar la doza de 10/50 mg/kg/zi, aceasta s-a redus pe măsură ce studiul a continuat și nu a mai fost observată după 14 săptămâni. La nivelul dozei de 10/100 mg/kg/zi, s-a observat o coordonare musculară redusă și slăbiciune musculară până în săptămâna 22 a studiului. Nu s-au observat modificări morfologice la examinările patologice.

La șobolanii cărora li s-a administrat o combinație de carbidopa și levodopa la 10/50 sau 10/100 mg/kg/zi s-au observat o activitate redusă și anomalii ale posturii corporale. Cea din urmă doză a provocat salivare excesivă. Creșterea în greutate a încetinit. La examinările patologice, s-a observat o hipertrofie minoră a adenocitelor submaxilare la doi șobolani cu doza de 10/100 mg/kg/zi timp de 26 săptămâni. Nu s-au observat modificări histomorfologice la niciun nivel de doză după 54 de săptămâni și 106 săptămâni. Hipertrofia adenocitelor glandelor salivare a fost observată la șobolanii care au primit fie produsul combinat pentru perioade mai scurte, la doze mai mari, fie levodopa singură.

Studii de teratologie și studii de reproducere. Carbidopa nu a demonstrat că provoacă malformații la șoareci sau șobolani la doze de 120 mg/kg/zi.

Levodopa a provocat malformații viscerale și scheletice la iepuri la dozele de 125 și 250 mg/kg/zi.

Combinația de carbidopa și levodopa la dozele de 25/250-100/500 mg/kg/zi nu a provocat malformații la șoareci, dar iepurii au dezvoltat malformații viscerale și scheletice care au fost cantitativ și calitativ similare cu cele provocate de levodopa singură.

Carbidopa orală în doze de 30, 60 sau 120 mg/kg/zi nu a influențat comportamentul de reproducere, fertilitatea sau viabilitatea descendenților la șobolani. Cea mai mare doză a determinat o întârziere moderată a creșterii în greutate la masculi.

Combinația de carbidopa și levodopa în doze de 10/20, 10/50 sau 10/100 mg/kg/zi nu a afectat fertilitatea sau capacitatea de reproducere la șobolani femele sau masculi și nici creșterea și viabilitatea descendenților.

Studii de carcinogenitate. Într-un studiu în care carbidopa a fost administrată pe cale orală la șobolani în doze de 25, 45 sau 135 mg/kg/zi timp de 96 de săptămâni, nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește mortalitatea sau frecvența tumorilor între șobolanii expuși și șobolanii martor.

În cadrul studiilor, șobolanilor li s-a administrat pe cale orală o combinație de carbidopa și levodopa (10/20, 10/50 sau 10/100 mg/kg/zi) timp de 106 săptămâni. Nu au fost observate efecte asupra mortalității, incidenței tumorilor sau tipurilor de tumori atunci când șobolanii expuși au fost comparați cu martorii de control.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Amidon de porumb

Manitol (E 421)
Povidonă K30

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD, cu capac din PP cu sistem de închidere securizat pentru copii.
Mărime de ambalaj: flacon cu 100 de comprimate

6.6 Precauții special pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Orion Corporation
Orionintie 1
Espoo, Helsinki-Uusimaa 02200
Finlanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15565/2024/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizării: Iulie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2024